

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 9 日 (09.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/082865 A1(51) 国際特許分類: C07D 239/95, 401/04,
401/14, 403/04, 403/14, 413/14, 417/14, 471/04, 495/04,
A61K 31/517, 31/5377, 31/541, 31/519, A61P 1/04, 3/10,
11/02, 11/06, 13/10, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 25/02,
27/14, 29/00, 31/04, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003207

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 25 日 (25.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-053121 2004 年 2 月 27 日 (27.02.2004) JP
特願2004-183083 2004 年 6 月 21 日 (21.06.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河野 則征 (KAWANO, Noriyuki) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 五十嵐 進 (IGARASHI, Susumu) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 小金丸 陽平 (KOGANEMARU, Yohei) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 山崎 真五 (YAMASAKI, Shingo) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 服部 和之 (HATTORI, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 増田 直之 (MASUDA, Naoyuki) [JP/JP];

〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 石川 典子 (ISHIKAWA, Noriko) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 宮 ▲ ざき ▼ 宇広 (MIYAZAKI, Takahiro) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1748612 東京都板橋区蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED BICYCLIC PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 縮合二環性ピリミジン誘導体

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a compound useful as a preventive or a remedy for inflammatory diseases, allergic diseases, autoimmune diseases and the like in which CC chemokine receptor 4 (CCR4) participates. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] It is found out that a fused bicyclic pyrimidine derivative having a piperidino or piperazino group, to the 4-position of which a saturated ring is attached, at the 2-position and a substituted amino group at the 4-position has a favorable activity as a CCR4 function-controlling agent. It is further found out that this derivative is particularly useful as a remedy for inflammatory diseases such as dermatitis.

(57) 要約: 【課題】 CCケモカインレセプター 4 (CCR4) が関与する炎症性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患等の予防又は治療剤としてに有用な化合物を提供すること。【解決手段】 その 4 位に飽和環が結合したピペリジノ若しくはピペラジノ基を 2 位に有し、かつ 4 位に置換アミノ基を有する縮合二環性ピリミジン誘導体が、CCR4 の機能調節剤として良好な活性を有することを見出し、特に皮膚炎等の炎症性疾患治療剤と有用であることを知見して、本発明を完成した。



WO 2005/082865 A1

明 細 書

縮合二環性ピリミジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、新規な縮合二環性ピリミジン誘導体、及びそれを有効成分とする医薬、特に炎症性疾患治療剤に関する。

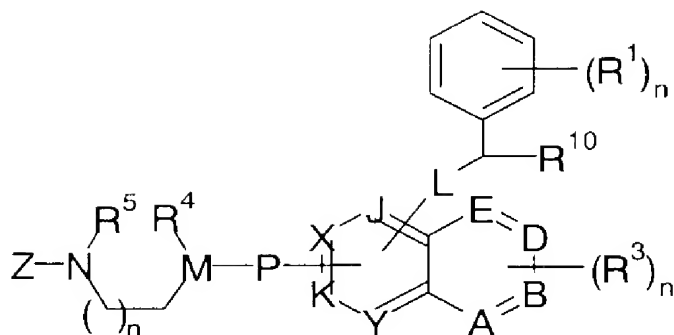
背景技術

[0002] 細胞遊走因子であるケモカインは構造的な特徴により大きくCXC/ α ケモカインとCC/ β ケモカインの二種に分類される。また、これらケモカインの受容体は7回膜貫通Gタンパク質共役型受容体ファミリーに属し、CXCケモカインレセプターとCCケモカインレセプターから構成されている(Pharmacological Reviews, 52, 145, 2000)。

CCケモカインレセプター4(CCR4)は、Tリンパ細胞及び胸腺からクローニングされ(Biochemical and Biophysical Research Communications, 218, 337, 1996、European Journal of Immunology, 26, 3021, 1996)、当初、Th2タイプといわれるT細胞に主に発現していると報告されていた(Journal of Experimental Medicine, 187, 875, 1998)。しかし、その後の詳細な解析によりCCR4はTh1及びTh2のエフェクター・メモリーT細胞に広く存在することが示された(Journal of Immunology, 166, 103, 2001、The Journal of Clinical Investigation, 108, 1331, 2001)。更に最近の研究では、CCR4はほとんどすべての皮膚指向性のT細胞(Nature, 400, 776, 1999)及び単球・マクロファージ、樹状細胞、NK細胞に存在することも明らかにされている(Arthritis & Rheumatism, 44, 1022, 2001)。

CCケモカインであるThymus and activation-regulated chemokine (TARC)とMacrophage-derived chemokine (MDC)はCCR4の特異的なリガンドである(Journal of Biological Chemistry, 272, 15036, 1997、Journal of Biological Chemistry, 273, 1764, 1998)。TARCはT細胞遊走因子として(Journal of Biological Chemistry, 271, 21514, 1996)、またMDCは単球・マクロファージ・NK細胞の遊走因子として発見され(Journal of Experimental Medicine, 185, 1595, 1997)、どちらのケモカインも炎症性ケモカインと恒常性ケモカインの特徴を併せ持つことが知られている(Immunology

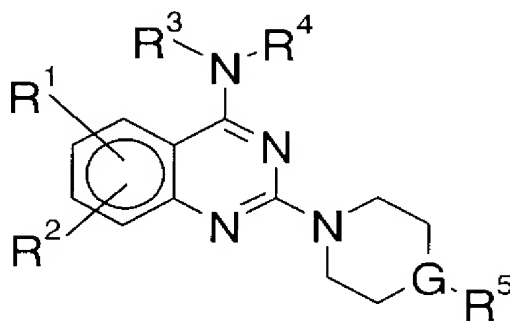
Today, 20, 254, 1999).



(式中、A、B、D、E、X及びYはN又はCを、J及びKはCを、LはO、NH又はSを、MはCH又はNを、Pは結合又はC=Oを、Zは-(CFG)R²[FはO、H₂、アルキル等、GはO、N又は結合を示す]を、nは0〜4を、R¹はハロゲン、-CN等を、R²はヘテロ原子を最低一つ含むヘテロシクリルを、R³はハロゲン、-CN等を、R⁴及びR⁵はH又は一緒になって形成される環を、R¹⁰はH、アルキル等を示す。詳細は当該公報参照。)

[0005] また、IgE拮抗活性を有し、アレルギー性疾患や軟骨障害治療剤として有用な下記一般式で表されるキナゾリン誘導体が報告されている(特許文献3)。しかしながら、当該文献には、4位に置換アミノ基を有し、かつ、飽和環が結合したピペリジノ若しくはピペラジノ基を2位に有する縮合二環性キナゾリン化合物の開示はない。また、CCR4機能調節作用については開示も示唆もされていない。

[化5]



(式中、GはCH又はNを、R¹及びR²はH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、ハロゲン等を、R³及びR⁴はH、置換されていてもよいアリール等を、R⁵は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいヘテロ環基、置換されていてもよいアリールカルボニル等を示す。詳細は当該公報参照。)

[0006] この他、2位及び4位にアミノ基を有する縮環ピリミジン誘導体が報告されている。例えば、Rho-キナーゼ阻害活性を有するキナゾリン誘導体(特許文献4)、p38キナーゼの阻害活性を有する1H-ピラゾロ-[3,4-d]ピリミジン誘導体(特許文献5)、ホスホジエステラーゼ阻害活性を有する縮環ピリミジン誘導体(特許文献6)、EGF受容体阻害活性を有するキナゾリン誘導体(非特許文献1)、細胞増殖抑制作用を有するキナゾリン誘導体(特許文献7及び8)、抗腫瘍薬に対する腫瘍細胞増感作用を有するキナゾリン誘導体(特許文献9)等が挙げられる。これらの文献においても、飽和環が結合したピペリジノ若しくはピペラジノ基を2位に有する縮合二環性キナゾリン化合物は何ら開示されていない。また、CCR4機能調節作用については開示も示唆もない。

[0007] 特許文献1:国際公開第03/104230号パンフレット

特許文献2:米国特許出願公開第2004/0048865号明細書

特許文献3:特開2000-281660号公報

特許文献4:国際公開第02/076976号パンフレット

特許文献5:国際公開第03/099820号パンフレット

特許文献6:米国特許第6331543号明細書

特許文献7:米国特許第6262059号明細書

特許文献8:米国特許出願公開第2001/0031760号明細書

特許文献9:国際公開第92/007844号パンフレット

非特許文献1:Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1996年, 第4巻, 第8号,
p.1203-1207

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者等は、CCR4の機能調節作用に基づく、炎症性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患等の予防・治療に有用な医薬組成物を提供すること、さらにはこれらを含む医薬を提供することを目的として研究を行った。

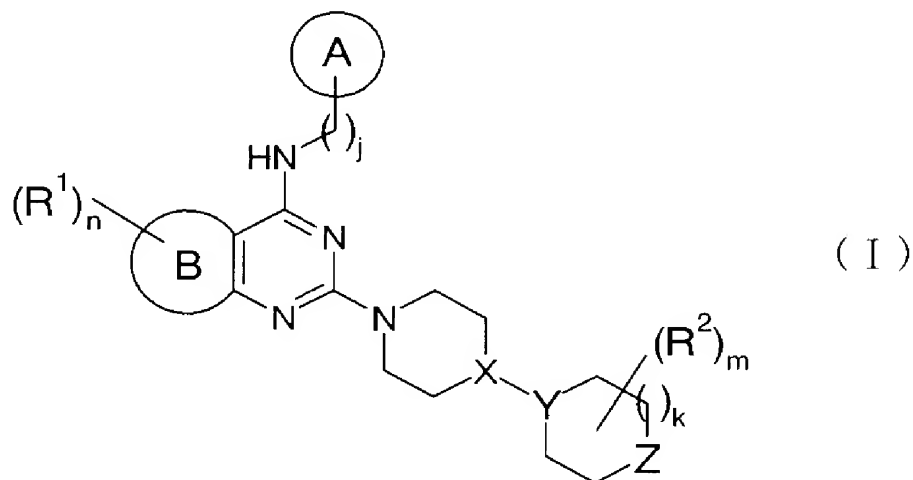
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者等は、CCR4の機能調節作用を有する化合物につき鋭意検討した。その結果、飽和環の結合したピペリジノ若しくはピペラジノ基を2位に有し、4位に置換アミ

ノ基を有する縮合二環性ピリミジン誘導体がCCR4の機能調節剤として有用であることを知見し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記一般式(I)で示される新規な縮合二環性ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物、殊に喘息、アトピー性皮膚炎及び関節リウマチ等の予防・治療薬として有効な医薬組成物に関する。

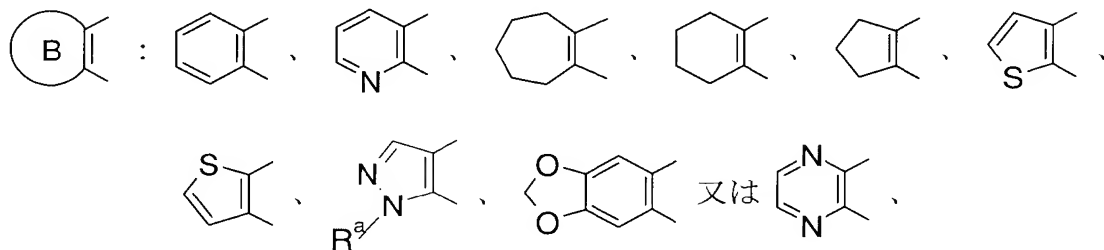
[0010] [化6]



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A: 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよい単環式6員ヘテロアリール、

[化7]



R^a: H、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい単環若しくは二環式ヘテロ環基、

X: CR^3 又は N、

Y: CR^4 又は N、但し、Xが CR^3 のとき Yは Nを、Xが Nのとき Yは CR^4 を示す、

Z: CR^5R^6 、 NR^7 、O、S、 S(O) 又は S(O)_2 、

R^1 : 同一又は互いに異なって、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、 $-\text{O}-$ (置換されていてもよい低級アルキル)、 $-\text{S}-$ (置換されていてもよい低級アルキル)、 $-\text{SO}_2-$ (置換されていてもよい低級アルキル)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N(R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{N(R}^8)\text{COR}^0$ 、 $-\text{N(R}^8)\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{N(R}^8)\text{SO}_2\text{R}^0$ 、置換されていてもよいフェニル、 $-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-\text{N(R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CO}-\text{N(R}^8)(\text{R}^9)$ 、置換されていてもよい単環若しくは二環式ヘテロ環基又は $-\text{CO}-$ (置換されていてもよい単環若しくは二環式ヘテロ環基)、

R^0 : 低級アルキル又はフェニル、

R^2 : 同一又は互いに異なって、 $-\text{R}^0$ 、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、 $-\text{E}-\text{OH}$ 、 $-\text{E}-\text{O}-\text{R}^0$ 、 $-\text{E}-\text{N(R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{E}-\text{CN}$ 、 $-\text{E}-\text{N(R}^8)-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{E}-\text{N(R}^8)-\text{SO}_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{E}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{E}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{E}-\text{CO}_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{E}-\text{CON(R}^8)(\text{R}^9)$ 又は オキシ、

E: 結合又は低級アルキレン、

R^3 及び R^4 : 同一又は互いに異なって、H、低級アルキル又は CN、

R^8 及び R^9 : 同一又は互いに異なって、H 又は 低級アルキル、

R^5 及び R^6 : 同一又は互いに異なって、H 又は R^2 に記載の基、或いは R^5 及び R^6 が一体となって オキシ、

R^7 : H、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、 $-\text{R}^{00}-\text{OH}$ 、 $-\text{CON(R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{O}-\text{R}^0$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{N(R}^8)(\text{R}^9)$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{N(R}^8)-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{N(R}^8)-\text{SO}_2-\text{R}^0$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^0$ 、 $-\text{R}^{00}-\text{CO}_2-\text{R}^0$ 又は $-\text{R}^{00}-\text{CON(R}^8)(\text{R}^9)$ 、

R^{00} : 低級アルキレン、

n: 0、1、2 又は 3、

m: 0、1、2、3 又は 4、

j: 0、1、2 又は 3、

k: 0、1 又は 2。以下同様。)

発明の効果

[0011] 本発明の縮合二環性ピリミジン誘導体は、CCR4或いはTARC及び／又はMDCの機能調節作用を有することから、種々の炎症性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患等〔例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、皮膚炎（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎）、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、インスリン依存型糖尿病（IDDM）、臓器移植時の拒絶反応、癌、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、間質性膀胱炎、敗血症、疼痛〕の予防・治療薬として有用である。特に、喘息、アトピー性皮膚炎又は関節リウマチの予防・治療薬として期待できる。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」及び「アルキレン」とは、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」は、好ましくは炭素数1〜6個（以下、 C_{1-6} と略す）のアルキル基であり、より好ましくは C_{1-4} アルキル、更に好ましくはメチル及びエチルである。「低級アルキレン」は、上記「低級アルキル」の任意の水素原子1個を除去してなる二価基（ C_{1-6} アルキレン）を意味し、好ましくは C_{1-4} アルキレンであり、より好ましくはメチレン、エチレン及びプロピレンである。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br及びIを示す。「ハロゲン低級アルキル」とは、好ましくは、1個以上のハロゲンで置換された C_{1-6} アルキルを意味し、より好ましくは1個以上のFで置換された C_{1-6} アルキルであり、更に好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル及び2,2,2-トリフルオロエチルである。

[0013] 「シクロアルキル」は、好ましくは C_{3-10} のシクロアルキルであり、架橋されていてもよい。より好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びアダマンチルである。「アリール」は、 C_{6-14} の芳香族炭化水素基を意味し、「シクロアルキル」と縮環したフェニル基を含む。好ましくはフェニル及びナフチルであり、より好ましくはフェニルである。

「単環式ヘテロ環基」とは、O、S及びNから選択されるヘテロ原子を1〜4個含有する単環3〜8員、好ましくは5〜7員環基であり、不飽和環である単環式ヘテロアリール、飽和環である単環式ヘテロシクロアルキル、及び前記単環式ヘテロアリールが部

分的に水素化された環基を含む。単環式ヘテロアリールとしては、好ましくはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル基が挙げられる。単環式ヘテロシクロアルキル、又はヘテロアリール基が部分的に水素化された環基として好ましくは、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル基が挙げられる。

「二環式ヘテロ環基」は、前記の単環式ヘテロ環同士、又はベンゼン環と単環式ヘテロ環が縮環した環基であり、好ましくは、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリル、及びインドリニル基が挙げられる。

前記「単環式ヘテロ環基」及び「二環式ヘテロ環基」において、環原子であるS又はNが酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。また、ヘテロシクロアルキル、及びヘテロアリールが部分的に水素化された環基においては、任意の炭素原子がオキソ基で置換されていてもよい。

[0014] 「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1〜5個有していること」を示す。

「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」及び「置換されていてもよい単環若しくは二環式ヘテロ環基」における置換基は、好ましくは、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、-OH、-O-(置換されていてもよい低級アルキル)、-CN、-S-低級アルキル、 NO_2 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ -低級アルキルであり、更に好ましくは、ハロゲン、低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-CN、より更に好ましくは、ハロゲン、-CNである。

「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基は、好ましくは、ハロゲン、-OH、-O-低級アルキル、フェニル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ -低級アルキル、シクロアルキル、-CNであり、更に好ましくは、ハロゲン、-O-低級アルキル、フェニルである。

[0015] 一般式(I)に示される本発明化合物の好ましい態様を以下に示す。

- i) Aが、置換されていてもよいアリールである化合物。
- ii) Bが、縮環するピリミジン環と共にキナゾリン環又は1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン環を形成する基である化合物。Bがキナゾリン環を形成する基の場合、より好ましくは、置換基として1〜2個の R^1 を有し、 R^1 が低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、-CN又はO-低級アルキルから選択される基である化合物。Bが1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン環を形成する基の場合、より好ましくは、 R^1 として1個の低級アルキルを有し、かつ、 R^2 がH、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル又は置換されていてもよいフェニルである化合物。
- iii) R^2 がハロゲノ低級アルキル、 $-R^{00}-OH$ 、 $-R^{00}-O-R^0$ 又は $-CON(R^8)(R^9)$ である化合物、より好ましくは $-R^{00}-OH$ 又は $-CON(R^8)(R^9)$ 、より更に好ましくは $-R^{00}-OH$ である化合物。
- iv) jが0又は1である化合物、より好ましくは0である化合物。
- v) kが0又は1である化合物、より好ましくは1である化合物。
- vi) XがCH、かつYがNである化合物。
- vii) Zが CH_2 又はOである化合物。

[0016] 本発明の化合物(I)は置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。

また、化合物(I)は不斉炭素原子を有する場合があります、これに基づく(R)体、(S)体の光学異性体が存在する。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

更に、化合物(I)には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明の NH_2 、OH、 CO_2H 等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0017] 化合物(I)は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的には、塩酸、臭化

水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明は、化合物(I)及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

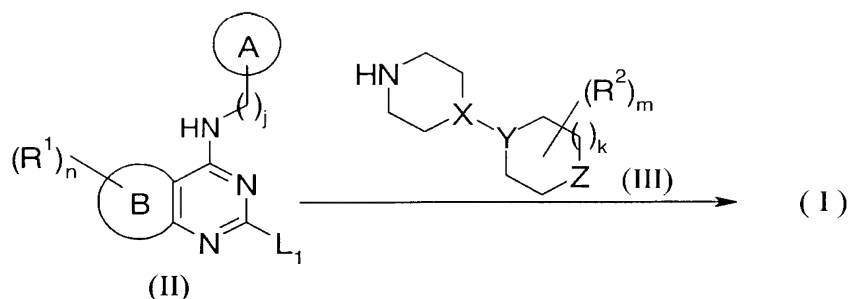
[0018] (製造法)

本発明の有効成分である化合物(I)及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(T. W. Greene)及びウッツ(P. G. M. Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物(I)を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

[0019] 第1製法

[化8]



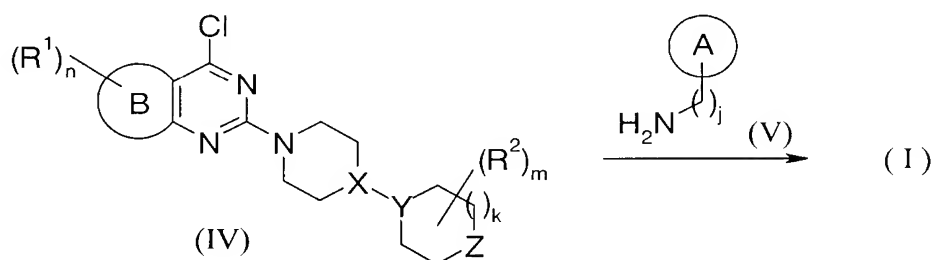
[0020] (式中 L_1 は脱離基を示す。以下同様。)

本製法は2位に脱離基を有するキナゾリン誘導体(II)に環状アミン化合物(III)をイブソ置換させ、本発明化合物(I)を製造する方法である。

L_1 が示す脱離基としては、ハロゲン、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基等が挙げられる。反応は化合物(II)を反応に不活性な溶媒中、塩基又は酸(好ましくは塩化水素)の存在又は非存在下、当量あるいは過剰量の(III)を用いて冷却下一加熱還流下に通常1時間〜5日間行なわれる。溶媒としては反応に不活性であれば特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、2,6-ルチジン等の有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、tert-ブトキシカリウム等の塩基が挙げられる。

[0021] 第2製法

[化9]



[0022] 本製法は4位にクロロ基を有するキナズリン誘導体(IV)にアミン化合物(V)をイプソ置換させ、本発明化合物(I)を製造する方法である。反応は、上記第1製法に記載と同様の条件で行うことができる。

第3製法

一般式(I)における基 R^1 又は R^2 上、或いは環基A上に種々の置換基を有する化合物は、本発明化合物(I)を原料として、当業者にとって自明である反応、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。例えば以下の反応が適用できる。

(1)加水分解

カルボン酸エステル体を加水分解することによって、カルボキシル基を有する本発明化合物を製造できる。反応は加水分解の常法を用いることができ、例えば、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のカルボキシル基の脱保護反応等に記載の方法を適用することができる。

(2)アミド化、スルホンアミド化及びエステル化

水酸基又はアミノ基を有する本発明化合物を原料とし、カルボン酸若しくはスルホン酸化合物又はそれらの反応性誘導体を使用することにより、種々のアミド化合物又はエステル化合物が製造できる。反応は縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)等)、場合によっては、更に添加剤(例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、ジメチルアミノピリジン(DMAP)等)の存在下行うことができる。カルボン酸若しくはスルホン酸化合物の反応性誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、活性エステル等が使用できる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」22巻(1992年)(丸善)等に記載の方法により行うこともできる。

(3)脱水

カルボキサミド基を有する本発明化合物を脱水することによって、シアノ基を有する本発明化合物を製造できる。反応は脱水反応の常法を用いることができ、例えば、日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載の方法により行

うことができる。

(4) 還元

NH₂基を有する本発明化合物は、ニトロ基を有する化合物を原料とし、パラジウム炭素等の触媒存在下に水素雰囲気下反応を行う接触還元による方法、或いは、当量または過剰量の鉄粉、亜鉛、またはスズ等の金属試薬を用いる還元反応により製造することができる。例えば日本化学会編「実験科学講座(第4版)」26巻(1992年)(丸善)等に記載の方法で行なうことができる。

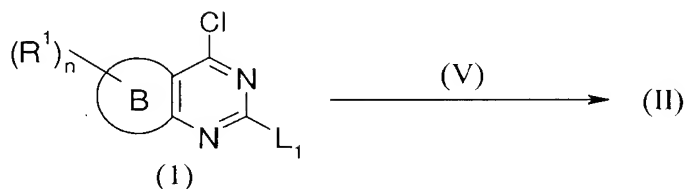
なお、NH₂基を有する本発明化合物は、フタルイミド基を有する化合物からも製造できる。反応は、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のアミノ基の脱保護反応等に記載の方法を適用することができる。

(5) 有機金属試薬による炭素-炭素結合形成

カルボキシル基を有する本発明化合物またはその反応性中間体であるN-メチル-N-メトキシカルボキサミド基を有する本発明化合物を原料とし、アルキルリチウム試薬、アルキルグリニャール試薬等の有機金属試薬との炭素-炭素結合形成反応により、アルキル-CO-基を有する本発明化合物を製造することができる。反応は有機金属試薬を用いる炭素-炭素結合形成反応の常法を用いることができ、例えば日本化学会編「実験科学講座(第4版)」25巻(1992年)(丸善)等に記載の方法で行なうことができる。

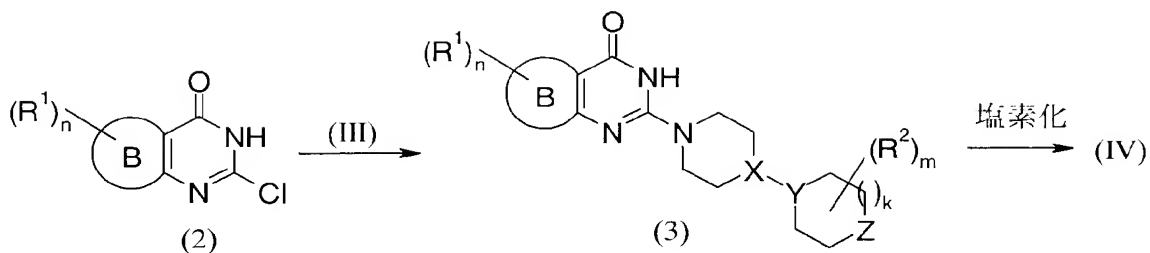
[0023] 原料合成

[化10]



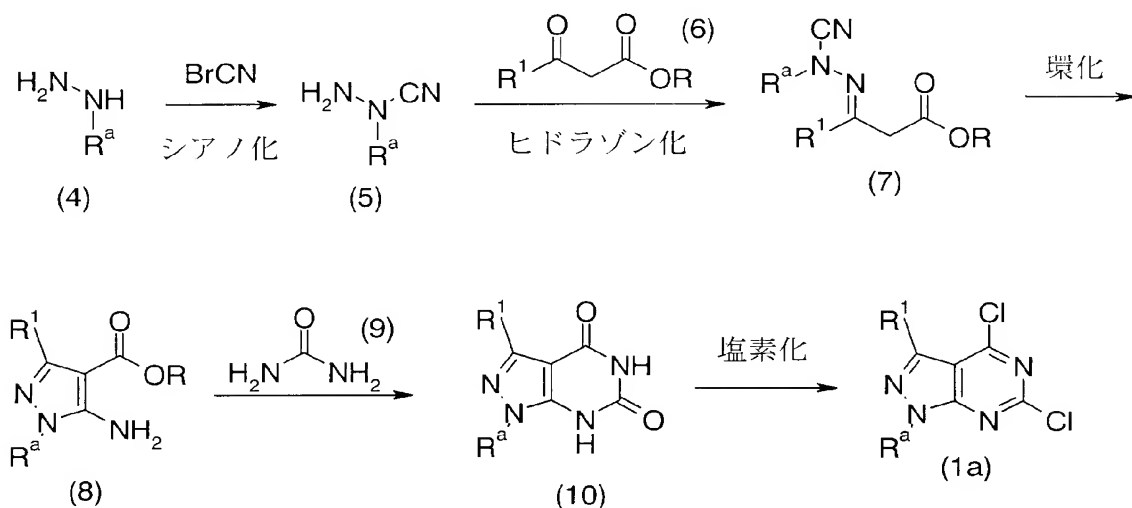
原料化合物(II)は4位にクロロ基を有する化合物(1)をアミン化合物(V)とイプソ置換反応を行なうことにより製造できる。反応は前記第1製法と同様の条件が適用できる。

[0024] [化11]



原料化合物(IV)はキナゾリン-4-オン誘導体(3)を、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒で、当量〜大過剰の塩素化剤と反応させることで製造できる。塩素化剤としては、例えばオキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル等を単独で又はそれらを混合して用いることができる。溶媒としては、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルアニリン等を単独で、又はそれらを混合して用いることができる。キナゾリン-4-オン誘導体(3)は2-クロロキナゾリン-4-オン誘導体(2)を一般式(III)で示されるアミンとイプソ置換反応を行なうことにより製造できる。反応は前記第1製法と同様の条件が適用できる。

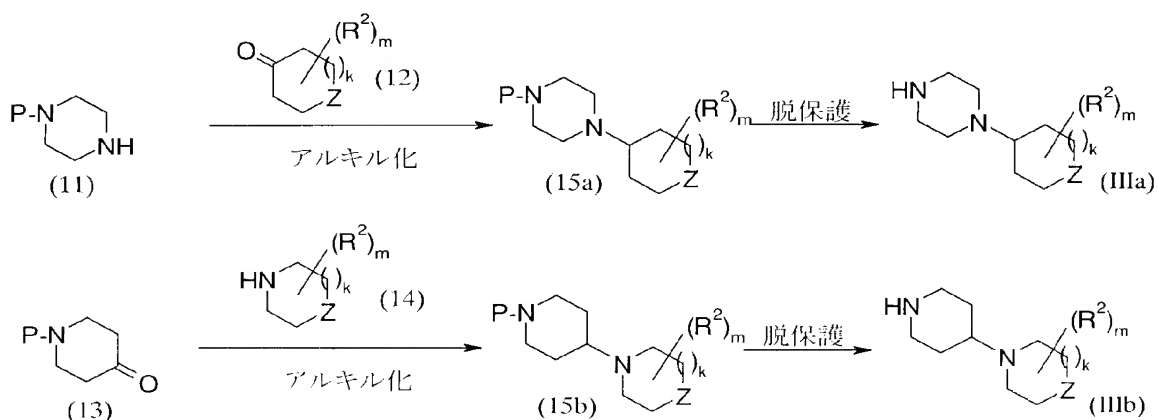
[0025] [化12]



前記式に示した化合物(1)において、特に、B環がピラゾール環である化合物(1a)は、上記式に示す方法により製造できる。ここで、シアノ化反応は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化炭化水素類等の反応に不活性な溶媒中で反応させればよい。また、シアノヒドラジン(5)と化合物(6)のヒドラゾン化反応は、無

溶媒下、室温～加熱下で行えばよく、続く環化反応は、ナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム等の塩基存在又は非存在下、アルコール類等の溶媒中で反応させればよい。また、化合物(8)と尿素(9)の反応は、無溶媒下、室温～加熱下で行えばよい。塩素化は、前記化合物(3)を用いた場合の塩素化と同様の条件を適用できる。

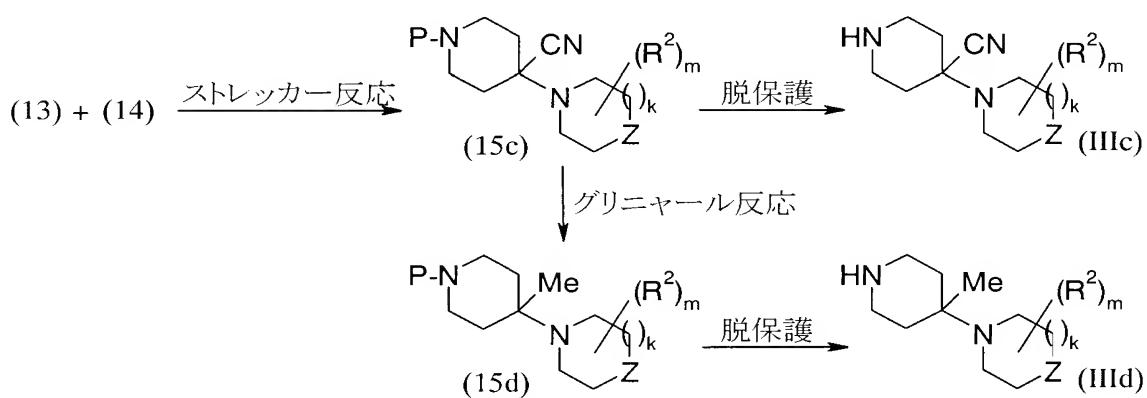
[0026] [化13]



(式中Pはアミノ基の保護基を示す。以下同様。)

環状アミン化合物(IIIa)及び(IIIb)は、上記式に示す方法により製造できる。化合物(11)の(15a)への変換及び(13)の(15b)への変換は、還元的アルキル化反応の常法を用いることができ、例えば日本化学会編「実験化学講座(第4版)」20巻(1992年)(丸善)等に記載の方法が挙げられる。保護基P及び保護基の除去は、前述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」のアミノ基の脱保護反応等に記載の方法を適用することができる。

[0027] [化14]



環状アミン化合物(IIIc)及び(IIId)は、上記式に示す方法により製造できる。

[0028] その他、種々の環状アミン化合物(III)は、例えば、水酸基を有する化合物より、アルキル化剤(アルキルハライドやスルホン酸アルキルエステル等)によるアルキル化又は光延反応によりアルキルエーテル基、フッ素化剤(三フッ化ジエチルアミノ硫黄や三フッ化モルホリノ硫黄等)によりフルオロ基、フタルイミドとの光延反応によりフタルイミド基を有する化合物へと、それぞれ変換できる。この場合、環状アミノ基を保護しておくことが好ましい。

[0029] 上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

[0030] 本発明化合物の薬理活性は以下の試験により確認した。

1. CCR4を介した $[^{35}\text{S}]$ GTP γ S結合試験に対する作用

(1) Human CCR4発現細胞株の取得

EF-1 α プロモーター下流にヒトCCR4遺伝子を挿入したベクター(ネオマイシン耐性遺伝子含む)を作製し、マウスpre B細胞株B300-19細胞にエレクトロポレーション法によりトランスフェクションした。これらの細胞をG418添加培地で培養し、限界希釈法によりヒトCCR4を恒常的かつ安定に発現する単一の細胞株を取得した。

(2) Human CCR4発現細胞株膜画分の調整

ヒトCCR4発現細胞を回収しPBSで洗浄した後、Lysis Buffer(10mM Hepes pH 7.5, 2mM EDTA, protease inhibitor)で懸濁した。懸濁液を氷上に15分間置いた後、ホモジェナイザーにより細胞を破碎し遠心した(20000 rpm, 10 min, 4°C)。さらに上清を超遠心(22K, 30 min, 4°C)した後、ペレットをPBSに懸濁したものを膜画分として以後の実験に用いた。

(3) GTP γ S結合試験

試験化合物は、各濃度を20 mM Hepes pH 7.05、100 mM NaCl、5 mM MgCl₂、GDP 2 μ M、Human MDC、[³⁵S]GTP γ S 150 pM、Wheatgerm agglutinin SPA beads 1 mg及びHuman CCR4発現細胞株膜画分1 μ gを含有する反応混合液中で1時間30分、室温で反応させ放射活性を測定した。

以下の実施例化合物は、100 nMの濃度で50%以上の阻害活性を示した：

実施例1、3～13、17～19、22～24、26～28、31、32、34、35、37、39～43、45～56、58～67、69～72、75～78、81～88、89、91～93、97、99～101、104、106～107、110～114、118～123、125、129、131～132、135、139、144～146、150～152、157～158、160～163、165～166、175、182及び187～188の化合物。

また、比較化合物：2-(4-ベンジルピペラジニル)-4-フェネチルアミノキナゾリン(前記特許文献3の実施例2の化合物)は1 μ Mの濃度で全く阻害活性を示さなかった。

なお、主な実施例化合物の阻害活性値(IC₅₀ [nM])を示す。

実施例6 : 39

実施例17 : 13

実施例32 : 34

実施例66 : 34

実施例88 : 62

実施例101: 13

実施例104: 31

実施例106: 51

実施例188: 53

[0031] 2. マウスオキサゾロン誘発接触性皮膚炎に対する作用

Balb/cマウス(6～10週齢、雌性、日本チャールス・リバー社)の腹部に3%オキサゾロン/エタノール溶液150 μ l(シグマアルドリッチジャパン)を塗布により感作した。感作後6日目に1%オキサゾロン/エタノール溶液10 μ lを右耳の両面に塗布した。試験薬物投与はオキサゾロン溶液の塗布12時間後に実施し(試験薬物投与群)、コントロー

ル群には試験薬物を溶解するのに用いた溶媒のみを投与した。右耳介の厚みは塗布前と20時間後にシックネスゲージ(ミットヨ)を用いて測定し、腫れ(厚み増加分＝20時間後測定値－塗布前測定値)を算出した。抑制率は感作せずにオキサゾロン溶液を塗布した群をノーマル群として下式により計算した。なお、上記試験は、一群5匹で実施した。

抑制率＝(コントロール群の腫れ－試験薬物投与群の腫れ)×100/(コントロール群の腫れ－ノーマル群の腫れ)

以下の実施例化合物は、30 mg/kg経口投与で有意な抑制活性を示した：

実施例1、22、24、83、85、88、91、99、104、107、109、111、113、116、118、121、123、125、128－129、131、135、139、145－146、151、153、161、165－166、及び187－188の化合物。

一方、比較化合物：2-(4-ベンジルピペラジニル)-4-フェネチルアミノキナゾリン(前記特許文献3の実施例2の化合物)は100 mg/kg経口投与で全く阻害活性を示さなかった。

[0032] 3. マウスコラーゲン誘発関節炎に対する作用

マウスコラーゲン誘発関節炎に対する作用はThe Japanese Journal of Pharmacology, 88, 332 (2002)に記載の方法を用いて評価した。

上記の各試験例以外にも、例えばImmunology, 98, 345 (1999)に記載のマウス喘息モデル、Journal of Investigative Dermatolory, 111, 86 (1998)に記載のオキサゾロン誘発慢性接触性皮膚炎モデル(アトピー性皮膚炎モデル)等、抗炎症作用を評価するために一般的に用いられる各種評価モデルにより、本発明化合物の薬理作用を確認することができる。

以上の試験結果より、本発明化合物は、CCR4或いはTARC及び／又はMDCの機能調節作用を有することから、種々の炎症性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患等の予防・治療薬として有用であることは明らかである。

[0033] 化合物(I)又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは

静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2〜4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

[0034] 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用する。

ることもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリンアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

実施例

[0035] 以下、実施例に基づき本発明化合物(I)の製法を更に詳細に説明する。本発明は下記実施例に記載の化合物の発明に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

また、参考例及び後記表中以下の略号を用いる。Ex: 実施例番号、REx: 参考例番号、No: 化合物番号、Dat: 物理化学的データ (F: FAB-MS(M+H)⁺、FN: FAB-MS(M-H)⁻、ES: ESI-MS(M+H)⁺、ESN: ESI-MS(M-H)⁻、EI: EI-MS(M⁺)、AP: APCI-MS(M+H)⁺、NMR1: CDCl₃ 中の¹H NMRにおける特徴的なピークの δ (ppm)、NMR2: DMSO-d₆ 中の¹H NMRにおける特徴的なピークの δ (ppm)、MP: 融点(°C)、EA

:元素分析値(%)(Cal:計算値;Fnd:実測値))、Sal:塩及び含有溶媒(HCl:塩酸塩、無記載:フリー体、成分の前の数字は例えば2HClは2塩酸塩を示す)、Str:構造式、Syn:製造法(数字は同様に製造した実施例番号を示す)、Me:メチル、Et:エチル、Ms:メタンスルホニル、tBu:t-ブチル、Boc:t-ブトキシカルボニル、Ph:フェニル、Bn:ベンジル、Ac:アセチル。

[0036] 参考例1

2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルをDMF中、アジ化ナトリウムと100℃で1時間反応した。溶媒を留去し得られた残渣を、トルエン中、トリフェニルホスフィンと室温で2時間反応した。溶媒を留去し得られた残渣を、THF中、1M塩酸で室温下19時間処理し、以下常法により後処理、精製して、2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを得た。NMR1:6.81 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.66 (1H, d, J=2.2 Hz)。

参考例2

2-アミノ-4,5-ジフルオロ安息香酸メチルをTHF中、ナトリウムメトキシドと、80℃で1.5時間反応して、2-アミノ-4-メトキシ-5-フルオロ安息香酸メチルを得た。NMR1:6.15 (1H, d, J=7.2 Hz), 3.87 (3H, s), 3.84 (3H, s)。

参考例3

5-フルオロアントラニル酸メチルを酢酸中、シアン酸カリウムと100℃で18時間反応して、6-フルオロキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンを得た。F:181。

参考例4

2-アミノ-6-フルオロ安息香酸の水溶液に酢酸を加え、次いで35℃でシアン酸カリウム水溶液を滴下し、反応して、5-フルオロキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンを得た。ES:181。

参考例5

ジメチル 2-アミノテレフタレートより参考例3と同様にして得たジメチル 2-[(アミノカルボニル)アミノ]テレフタレートを、1M水酸化ナトリウム水溶液中、70℃で1時間処理して、2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸を得た。F:207。

[0037] 参考例6

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボン酸をエタノール中、塩化チオニルで処理して、エチル 2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラートを得た。FN:233。

参考例7

2-アミノ-4,5-ジクロロベンズニトリルのDMF溶液にDBUを加え、二酸化炭素雰囲気下、室温下、22時間攪拌した。反応液を1M塩酸水溶液に加え、生じた沈殿物をろ過、減圧下乾燥し、6,7-ジクロロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを得た。NMR δ : 11.52 (1H, brs), 11.33 (1H, brs), 7.97 (1H, s)。

参考例8

6,7-ジクロロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン、五塩化リン及びオキシ塩化リンの混合物を20時間加熱還流し、常法により後処理して、2,4,6,7-テトラクロロキナゾリンを得た。F:269。

参考例9

4-フルオロアントラニル酸と尿素を200°C反応し、7-フルオロキナゾリン-2,4-(1H,3H)-ジオンを得、更に参考例8と同様にして、2,4-ジクロロ-7-フルオロキナゾリンを得た。EI:216。

参考例10

メチル 5,5-ジメチル-2-オキソシクロヘキサノカルボキシラートをエタノール中、ナトリウムメトキシ存在下、チオ尿素と反応して、6,6-ジメチル-2-チオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン-4(1H)-オンを得た。ES:211。

[0038] 参考例11

6,6-ジメチル-2-チオキソ-2,3,5,6,7,8-ヘキサヒドロキナゾリン4(1H)-オンをDMF中、ヨウ化メチルと反応して、6,6-ジメチル-2-(メチルスルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4(3H)-オンを得た。ES:225。

参考例12

6,6-ジメチル-2-(メチルスルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン4(3H)-オンをオキシ塩化リンと2時間加熱還流して、4-クロロ-6,6-ジメチル-2-(メチルスルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを得た。ES:243。

参考例13

6-フルオロ-2-チオキソ-2,3-ジヒドロキナゾリン4(1H)-オンを用いて参考例11及び12と同様にして、4-クロロ-6-フルオロ-2-(メチルスルフェニル)キナゾリンを得た。F: 229。

参考例14

シクロヘプチルアミンと2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンをDMF中、室温下反応して、2-クロロ-N-シクロヘプチル-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミンを得た。F: 336。

参考例15

2,4,7-トリクロロキナゾリンと4-クロロアニリンを2-プロパノール中、DIPEA存在下、3.5時間加熱還流して、2,7-ジクロロ-N-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-アミンを得た。ESN:322。

[0039] 参考例16

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンと4-クロロ-2-フルオロアニリンのエタノール溶液に1M塩酸水溶液を加え、3時間加熱還流した。生じた沈殿物をろ過し、減圧下乾燥して、2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩を得た。ES:368

参考例17

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン及び3,4,5-トリフルオロアニリンのエタノール溶液に、4M塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、一晩加熱還流して、2-クロロ-N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩を得た。ES:370。

参考例18

2,4-ジクロロ-6-フルオロキナゾリン及び2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリルをTHF中、tert-ブトキシカリウム存在下反応して、5-ブロモ-2-(2-クロロ-6-フルオロキナゾリン-4-イルアミノ)-ベンゾニトリルを得た。ES:377, 379。

参考例19

N-(4-クロロフェニル)-6,6-ジメチル-2-(メチルスルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキ

ナゾリン-4-アミンをジクロロメタン中、氷冷下、m-クロロ安息香酸で処理して、N-(4-クロロフェニル)-6,6-ジメチル-2-(メチルスルフィニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-アミンを得た。F:350。

参考例20

ベンジル 4-オキシピペリジン-1-カルボキシラート及びピペリジン-3-イルメタノールの混合物にチタニウム テトライソプロポキシドを加え、80℃で攪拌した。次いで、氷冷下、エタノール及び水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温下反応して、ベンジル 3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES:333。

[0040] 参考例21

ピペリジン-3-イルアセトニトリル及びベンジル 4-オキシピペリジン-1-カルボキシラートを酢酸中、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下反応して、ベンジル 3-(シアノメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。F:342。

参考例22

tert-ブチル 4-オキシピペリジン-1-カルボキシラート、3-ピペリジンメタノール、10%パラジウム炭素及びメタノール混合物を、水素雰囲気下攪拌して、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES:299。

参考例23

アルゴン雰囲気下、水酸化ホウ素リチウムのTHF懸濁液に、tert-ブチル (3S)-3-エトキシカルボニル-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートのTHF溶液を氷冷下滴下し、次いで、加熱還流下攪拌して、tert-ブチル (3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES:299。

参考例24

tert-ブチル 3-エトキシカルボニル-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートのTHF溶液に、室温で臭化メチルマグネシウムのTHF溶液を滴下することにより、tert-ブチル 3-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。F:327。

参考例25

三フッ化ジエチルアミノ硫黄のジクロロメタン溶液に、ベンジル 4-ヒドロキシ-1,4'-

ビピペリジン-1'-カルボキシラートのジクロロメタン溶液を氷冷下、1時間かけて滴下し、室温で5時間攪拌して、ベンジル 4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES:321。

[0041] 参考例26

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートをTHF中、水素化ナトリウムで処理し、次いでヨードメタンと反応して、tert-ブチル 3-(メキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES:313。

参考例27

tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートのジメチルアセトアミド溶液にピペリジン-3-イルメタノール、硫酸マグネシウム、アセトンシアニドリンを加え、40℃で2.5日間反応して、tert-ブチル 4'-シアノ-3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES:324。

参考例28

tert-ブチル 4'-シアノ-3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートをTHF中、臭化メチルマグネシウムと室温下4時間反応して、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-4'-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES:313。

参考例29

ベンジル 3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラート、10%パラジウム-炭素及びエタノール混合物を、水素雰囲気下、室温で攪拌して、1,4'-ビピペリジン-3-イルメタノールを得た。ES:199。

参考例30

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートをメタノール中、4M塩酸-酢酸エチル溶液で処理して、1,4'-ビピペリジン-3-メタノール2塩酸塩を得た。ES:199。

[0042] 参考例31

tert-ブチル 3-(メキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを氷冷下、トリフルオロ酢酸で処理して、3-(メキシメチル)-1,4'-ビピペリジントリフルオロ酢酸塩を得た。ES:213。

参考例32

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートのTHF溶液にフタルイミド、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルを順次加え、室温下反応して得られた化合物を、酢酸エチル中、4M塩化水素-酢酸エチル溶液で処理して、2-(1,4'-ビピペリジン-3-イルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン2塩酸塩を得た。F:428。

参考例33

2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン-4(1H)-オン及び3-(メトキシメチル)-1,4'-ビピペリジンをn-ブタノール中、DBU存在下、110℃で2.5日間反応して、6,7-ジメトキシ-2-[3-(メトキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-4(1H)-オンを得た。ES:417。

参考例34

6,7-ジメトキシ-2-[3-(メトキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-4(1H)-オンのオキシ塩化リン溶液にN,N-ジメチルアニリンを添加し、1時間加熱還流して、1'-(4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリ-2-ニル)-3-(メトキシメチル)-1,4'-ビピペリジンを得た。ES:435。

参考例35

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-L-プロリンメチルエステルを用いて実施例30と同様の操作を行い、粗製の1-(ピペリジン-4-イル)-L-プロリンメチルエステル 2塩酸塩を得た。この化合物をジオキサン中、実施例3と同様にして、1-(1-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]ピペリジン-4-イル)-L-プロリンメチルエステルを得た。ES:527。

[0043] 参考例36

2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩より、後記実施例2と同様にして、2-[(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを得た。F:641。

参考例37

1-ベンジル-3-メトキシメチルピロリジンを用いて参考例22と同様の操作を行い、粗製のtert-ブチル 4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。この化合物を用いて参考例30と同様の操作を行い、4-(3-メトキシピロリジン-1-イル)ピペリジン2塩酸塩を得た。F:185。

参考例38～125

参考例3の方法と同様にして参考例38の化合物を、参考例7の方法と同様にして参考例39の化合物を、参考例8の方法と同様にして参考例40～44の化合物を、参考例9の方法と同様にして参考例45の化合物を、参考例11の方法と同様にして参考例46の化合物を、参考例14の方法と同様にして参考例47～49の化合物を、参考例15の方法と同様にして参考例50～54の化合物、参考例55～65の化合物(但し、溶媒はDMF)、参考例66～69の化合物(但し、溶媒はアセトニトリル-THF(4:1))及び参考例70～72の化合物(但し、溶媒はジオキサン)を、参考例16の方法と同様にして参考例73～77の化合物及び参考例78～81の化合物(但し、溶媒は2-プロパノール)を、参考例17の方法と同様にして参考例82～85の化合物及び参考例86～90の化合物(但し、溶媒は2-プロパノール)を、参考例18の方法と同様にして参考例91の化合物を、参考例19の方法と同様にして参考例92の化合物を、参考例20の方法と同様にして参考例93の化合物を、参考例22の方法と同様にして参考例94～104の化合物を、参考例23の方法と同様にして参考例105の化合物を、参考例25の方法と同様にして参考例106の化合物を、参考例26の方法と同様にして参考例107～109の化合物を、参考例29の方法と同様にして参考例110の化合物を、参考例30の方法と同様にして参考例111～124の化合物を、参考例31の方法と同様にして参考例125の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。参考例38～125の化合物の構造及び物理化学的データを表1～6にそれぞれ示す。

[0044] 参考例126

参考例18の方法と同様にしてメチル 2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-カルボキシラートを対応する原料を使用して製造した。F:366。

参考例127

4,6-ジクロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンと4-クロロアニリンをDIPEA存

在下、1,4-ジオキサン中で20時間80℃で加熱して6-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを得た。ESN: 354。

参考例128

4,6-ジクロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンと4-クロロ-2-フルオロアニリンを用いて参考例18の方法と同様にして、6-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを得た。ES: 374。

参考例129

参考例127の方法と同様にして6-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを対応する原料を使用して製造した。ES: 312。

参考例130

4,5-ジフルオロアントラニル酸のエタノール溶液を硫酸存在下加熱還流して、エチル 2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾエートを得た。NMR1: 6.42 (1H, dd, J=7.0, 12.0 Hz), 5.66 (2H, brs), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz)。

[0045] 参考例131

エチル 2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾエートとナトリウムメチルチオラートをDMSO中、室温下5時間反応させ、エチル 2-アミノ-5-フルオロ-4-(メチルスルファニル)ベンゾエートを得た。F: 230。

参考例132

メチル 2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾエートとエチル メルカプトアセタートのDMSO溶液に水素化ナトリウムを加え、室温下5日間反応させて、メチル 2-アミノ-4-[(2-エトキシカルボニル-2-オキソエチル)チオ]-5フルオロベンゾエートを得た。NMR1: 3.67 (2H, s), 3.86 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=6.0 Hz)

参考例133

メチル 2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾエート、エチル ピペリジン-4-カルボキシレート、炭酸カリウムのアセトニトリル溶液を5日間加熱還流させて、エチル 1-[5-アミノ-2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシレートを得た。ES: 325。

参考例134

メチル 2-アミノ-4,5-ジフルオロベンゾエートとシクロプロピルメタノールのTHF溶液を、tert-ブトキシカリウム存在下に氷冷下2時間攪拌して、シクロプロピルメチル 2-アミノ-4-(シクロプロピルメチルオキシ)-5-フルオロベンゾエートを得た。NMR1: 3.47 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.69 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.22 (1H, d, J=12.4 Hz)。

参考例135

2-アミノ-4,5-ジフルオロベンズアミドをTHF中、トリエチルアミン存在下、氷冷下トリフルオロ酢酸無水物と1.5時間反応させ、N-(2-シアノ-4,5-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た。FN: 249。

[0046] 参考例136

N-(2-シアノ-4,5-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドとエタノールを用いて参考例134と同様の操作を行い、N-(2-シアノ-5-エトキシ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た。F: 277。

参考例137

N-(2-シアノ-5-エトキシ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを含水メタノール中、炭酸カリウムと65℃で17時間反応させ、2-アミノ-4-エトキシ-5-ベンゾニトリルを得た。F: 181。

参考例138

2-アミノ-3-メトキシ安息香酸のジクロロメタン溶液に、N-ブロモコハク酸イミドを加え、室温で2時間攪拌して、2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸を得た。ES : 246, 248。

参考例139

2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸と尿素の混合物を200℃で2時間加熱し、6-ブロモ-8-メトキシキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを得た。ES : 270, 272

参考例140

メチル 2-メチル-アミノ-5-フルオロベンゾエートのメタノール溶液にN-ブロモコハク酸イミドと48%臭化水素酸水溶液を加え、室温下3時間反応させ、メチル 2-アミノ-3-ブロモ-5-フルオロベンゾエートを得た。EI: 247。

[0047] 参考例141

2-アミノ-4-メトキシベンゾニトリルをジクロロエタン中、N-クロロコハク酸イミドと室温下17時間反応させ、2-アミノ-5-クロロ-4-メトキシベンゾニトリルを得た。ES: 183。

参考例142

ジメチル 2-フルオロ-5-ニトロテレフタラートのメタノール-THF混合溶液にtert-ブトキシカリウムを0℃で加えた後、50℃で3時間反応させ、ジメチル 2-メトキシ-5-ニトロテレフタラートを得た。ES : 270

参考例143

ジメチル 2-メトキシ-5-ニトロテレフタラートをEtOH-THF混合溶媒中、10%パラジウム-炭素存在下、水素雰囲気下、室温で攪拌してジメチル 2-アミノ-5-メトキシテレフタラートを得た。ES : 240

参考例144

メチル 6-メトキシ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシラートをトルエン中トリプロピルアミン存在下オキシ塩化リンと100℃で3日間反応させ、メチル 2,4-ジクロロ-6-メトキシキナゾリン-7-カルボキシラートを得た。

参考例145

4,5-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンカルボン酸を用いて参考例142と同様の操作を行い、4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸を得た。FN:215。

[0048] 参考例146

4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロベンゼンカルボン酸のDMF溶液に、炭酸アンモニウム、HOBt、WSC塩酸塩を加え、室温下14時間反応させ、4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロベンゼンアミドを得た。FN:214。

参考例147

2-アミノ-4-フルオロ-5-メトキシベンズアミドをN,N'-ジメチルイミダゾリジノン(DMI)中、炭酸ジフェニルと150℃で3.5時間反応させ、7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを得た。FN: 209。

参考例148

2,5-ジブromo-4-クロロアニリンをDMI中、160℃でシアン化銅(I)と8時間反応させ、

2-アミノ-5-クロロテレフタルニトリルを得た。FN: 176。

参考例149

エチル [(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)チオ]アセタート、オキシ塩化リン、N, N-ジエチルアニリンの混合物を1時間加熱還流し、エチル [(2,4-ジクロロ-6-フルオロキナゾリン-7-イル)チオ]アセタートを得た。NMR1: 3.87 (2H, s), 4.25 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.77-7.80 (1H, m)

参考例150

[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン-6,8(5H,7H)-ジオンを、フェニルホスホン酸ジクロリドと185℃で15時間反応させ、6,8-ジクロロ[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリンを得た。EI: 242。

[0049] 参考例151

6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボニトリルを用いて参考例149と同様の操作を行い、2,4,6-トリクロロキナゾリン-7-カルボニトリルを得た。この化合物と4-クロロ-2-フルオロアニリンを用いて参考例127と同様の操作を行い、2,6-ジクロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-7-カルボニトリルを得た。ESN: 365。

参考例152

2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-6-カルボキサミドを用いて参考例8と同様の操作を行い、2,4-ジクロロキナゾリン-6-カルボニトリルを得た。FN: 223。

参考例153

2-アミノ-4-(メチルスルホニル)安息香酸をメタノール中、硫酸存在下3日間加熱還流してメチル 2-アミノ-4-(メチルスルホニル)ベンゾエートを得た。この化合物を用いて参考例3と同様にして、7-(メチルスルホニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを得た。ESN: 239

参考例154

7-(メチルスルホニル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオンを用いて参考例8と同様にして2,4-ジクロロ-7-(メチルスルホニル)キナゾリンを得、更に参考例18の方法と同様にして、2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(メチルスルホニル)キナゾリン-4-ア

ミンを得た。ES: 387

参考例155

2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミンをトリフルオロ酢酸中、濃硫酸存在下N-ブロモコハク酸イミドと室温下2時間反応させ、5-ブロモ-2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミンを得た。ES : 416, 418。

[0050] 参考例156

2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミンをジクロロメタン中、氷冷下三臭化ホウ素と反応させ、2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-8-オールを得た。ES : 324

参考例157

2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-8-オールをDMF中、炭酸カリウム存在下、ブロモアセトニトリルと80℃で2日間反応させ、(2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]キナゾリン-8-イル)オキシ)アセトニトリルを得た。F : 363

参考例158

5-ブロモ-2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミンをDMF中シアン化銅(I)と85℃で3時間反応させ、2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-8-メトキシキナゾリン-5-カルボニトリルを得た。ESN: 361

参考例159

メチル 2,4-ジクロロ-6-メトキシキナゾリン-7-カルボキシラートのメタノール-THF混合溶液に1M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温下22時間反応させ、2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-カルボン酸を得た。この化合物のTHF溶液に塩化オキサリル、DMFを加え室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、飽和アンモニア水溶液へ加え、2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-カルボキサミドを得た。ES : 381

参考例160

2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-カルボキ

サミド、DIPEAのTHF溶液にトリフルオロ酢酸無水物を -20°C で加えた後、 0°C で17時間反応させ、2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシキナゾリン-7-カルボニトリルを得た。ES : 363

[0051] 参考例161

2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(メチルスルファニル)キナゾリン-4-アミンをジクロロメタン中、氷冷下、m-クロロ過安息香酸で処理して、2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(メチルスルホニル)キナゾリン-4-アミン並びに2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(メチルスルフィニル)キナゾリン-4-アミンを得た。

2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(メチルスルホニル)キナゾリン-4-アミン:NMR2: 2.95 (3H, s), 7.98 (1H, d, $J=6$ Hz), 10.46 (1H, s)。

2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-フルオロ-7-(メチルスルフィニル)キナゾリン-4-アミン:F: 404

参考例162

2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-カルボキシアルデヒドと2-ヒドラジノエタノールをトリエチルアミン存在下メタノール中 4°C で18時間反応させ、2-(4,6-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エタノールを得た。AP: 233。

参考例163

4,6-ジクロロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを用いて参考例15の方法と同様に(但し、溶媒としてトルエン、添加剤としてテトラブチルアンモニウムブロミドを用いて加熱還流下で2.5日間反応させた)して、6-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを得た。F: 340。

参考例164

2-[6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]エタノールを用いて参考例25と同様にして、6-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンを得た。ES : 344

参考例165

2-[6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]エタノールをジクロロメタン中、トリエチルアミン存在下、室温下メタンスルホンクロリドと反応させ、2-[6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]エチル メタンスルホナートを得た。ESN : 418。

[0052] 参考例166

2-[6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]エチル メタンスルホンナートをDMF中、シアン化ナトリウムと55℃で13時間反応させ、3-[6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]プロパンニトリルを得た。ESN : 349

参考例167

エチル {6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル}アセタートをEtOH-THF混合溶媒中、1M NaOH水溶液と室温下22時間反応させ、6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル}酢酸を得た。ES: 356。

参考例168

{6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル}酢酸のTHF溶液にWSC塩酸塩及び炭酸アンモニウムを加え、室温下14時間反応させ、2-[6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]アセトアミドを得た。ESN : 353。

参考例169

2-[6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]アセトアミドをピリジン中、室温下トリフルオロ酢酸無水物と7時間反応させ、{6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル}アセトニトリルを得た。ES : 337。

参考例170

臭化シアンのジクロロメタン溶液に、氷冷下エチルヒドラジンと炭酸ナトリウムの水溶液を滴下した後に3時間反応させ、1-シアノ-1-エチルヒドラジンを得た。NMR1: 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.02 (2H, brs)。

[0053] 参考例171

エチル 4-メチル-3-オキソペンタノエートと1-シアノ-1-エチルヒドラジンの混合物を60℃で5日間反応させた後、反応液に室温下クロロホルム、無水硫酸マグネシウムを加えた。不溶物を濾過した後濾液の溶媒を留去して得られた残渣にEtOH、水酸化カリウムを加え、室温下4日間反応させ、エチル 5-アミノ-1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラートを得た。ES : 226

参考例172

tert-ブチル 3-エトキシカルボニル-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートのTHF溶液にリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を-78℃で加え30分間攪拌した後ヨウ化メチルを加え、氷冷下8時間反応させ、tert-ブチル 3-エトキシカルボニル-3-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES : 355

参考例173

tert-ブチル 3-エトキシカルボニル-3-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートをTHF中、氷冷下水素化リチウムアルミニウムと反応させ、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボキシラートを得た。ES: 313

参考例174

ベンジル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラートとtert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマートのジクロロエタン溶液に、氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で18時間反応させ、ベンジル 4-([2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。F: 378。

参考例175

ベンジル 4-([2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]アミノ)ピペリジン-1-カルボキシラートをジクロロエタン中、トリエチルアミン存在下、氷冷下クロロアセチルクロリドと反応させ、ベンジル [[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル](クロロアセチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。この化合物をDMF中、水素化ナトリウムと、80℃で15時間反応させ、tert-ブチル 4-[1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル]-3-オキソピペラジン-1-カルボキシラートを得た。この化合物を用いて参考例30と同様の操作を行い、ベンジル 4-(2-オキソピペラジン-1-イル)ピペリジン

-1-カルボキシラートを得た。この化合物とホルムアルデヒド水溶液、ジクロロエタンの混合物を、室温下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、ベンジル 4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。F: 332。

[0054] 参考例176

tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシラートをエタノール中、ビニルスルホンと0°Cから室温で18時間反応させ、tert-ブチル 4-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。F: 319。

参考例177

tert-ブチル 4-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートをTHF中、-78°CでLDAと10分間反応させ、更にギ酸エチルと-78°Cから5°Cで5時間反応させて、tert-ブチル 4-(2-ホルミル-1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。FN: 345。

参考例178

tert-ブチル 4-(2-ホルミル-1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートをメタノール中、水素化ホウ素ナトリウムと0°Cから10°Cで4時間反応させ、tert-ブチル 4-[2-(ヒドロキシメチル)-1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。F: 349。

参考例179

6,7-ジメチル-2-(メチルスルファニル)プテリジン-4-オールをジクロロエタン中、トリエチルアミン存在下、メタンスルホニルクロリドと室温下一晩反応させ、6,7-ジメチル-2-(メチルチオ)プテリジン-4-イル メタンスルホナートを得た。この化合物と2-クロロ-4-フルオロアニリンを、エタノール中メタンスルホン酸存在下、6時間反応加熱還流させ、N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6,7-ジメチル-2-(メチルチオ)プテリジン-4-アミンを得た。F: 350。

参考例180

4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボン酸(実施例102)を用いて参考例146と同様に(但し、炭酸アンモニウムの代わりにメトキシメチルアミン塩酸塩を用いた)して4-[(4-クロロ

-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-N-メトキシ-N-メチルキナゾリン-7-カルボキサミドを得た。ES: 557

[0055] 参考例181

6-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-エチル-3-(メキシメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミンにジクロロメタン中、氷冷下、三臭化ホウ素を反応させて、{6-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}メタノールを得た。ES: 356

参考例182～272

参考例133の方法と同様にして参考例182の化合物を、参考例138の方法と同様にして参考例183の化合物を、参考例171の方法と同様にして参考例184～186の化合物を、参考例3の方法と同様にして参考例187～193の化合物を、参考例7の方法と同様にして参考例194～197の化合物を、参考例139の方法と同様にして参考例198～201の化合物を、参考例147の方法と同様にして参考例202の化合物を、参考例8の方法と同様にして参考例203～207の化合物を、参考例149の方法と同様にして参考例208～212の化合物を、参考例144の方法と同様にして参考例213～215の化合物、参考例216の化合物(但し塩基はDIPEA)を、参考例162の方法と同様にして参考例217～221の化合物を、参考例15の方法と同様にして参考例222の化合物、参考例223の化合物(但し溶媒は1,2-ジクロロエタン)、参考例224～225の化合物(但し溶媒はTHF-アセトニトリル)を、参考例127の方法と同様にして参考例226～228、256～261の化合物を、参考例18の方法と同様にして参考例229～255の化合物を、参考例155の方法と同様にして参考例262の化合物を、参考例158の方法と同様にして参考例263の化合物を、参考例163の方法と同様にして参考例264の化合物を、参考例22の方法と同様にして参考例265～266の化合物を、参考例30の方法と同様にして参考例267～271の化合物を、参考例29の方法と同様にして参考例272の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。参考例182～272の化合物の構造及び物理化学的データを表7～14にそれぞれ示す。

[0056] 実施例1

2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-6-フルオロキナゾリン-4-アミン 1.20 g のジオキサン 50 ml 溶液に (3S)-1,4'-ビピペリジン-3-イルメタノール2塩酸塩 1.10 g 及び DBU 1.82 ml を順次加え、90℃で3日間攪拌した。反応液を室温まで降温し、溶媒を留去して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水)で精製し、((3S)-1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-フルオロキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノールを淡黄色結晶として得た。この化合物をメタノール 30 ml 及び THF 15 ml に溶解し、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 4.0 ml を加えて塩酸塩とした後、溶媒を留去した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、((3S)-1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-フルオロキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール2塩酸塩 1.22 g を微黄色結晶として得た。

実施例2

(2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミン 525 mg を用いて実施例1の方法と同様に(但し、溶媒としてn-ブタノールを用いて110℃で3日間反応させた)して、(1'-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール2塩酸塩 170 mg を白色結晶として得た。

[0057] 実施例3

2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩 940 mg を用いて、実施例1の方法と同様に(但し、溶媒としてn-ブタノール 50 ml、塩基として DBU の代わりに DIPEA 900 mg を用いて110℃で反応させた)して、((3S)-1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 2塩酸塩 510 mg を無色結晶として得た。

実施例4

2-クロロ-N-シクロヘプチル-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン 1.01 g を用いて、実施例1の方法と同様に(但し、溶媒としてn-ブタノール、アミンとして4-ピロリジン-1-イルピペリジンを930 mg (2等量)用い、DBUは用いずに3時間加熱還流下反応させた

)して、N-シクロヘプチル-6,7-ジメトキシ-2-(4-ピロリジン-1-イルピペリジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン 740 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例5

(2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)-(2,3,4-トリフルオロベンジル)アミン 500 mg を用いて実施例1の方法と同様に(但し、溶媒としてDMF、塩基としてDBUの代わりに炭酸カリウム 540 mgを用いて80℃で5日間反応させた)して、{1'-[6,7-ジメトキシ-4-(2,3,4-トリフルオロベンジルアミノ)キナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル}メタノール 2塩酸塩 79 mg を白色結晶として得た。

[0058] 実施例6

N-(4-クロロフェニル)-6,6-ジメチル-2-(メチルスルフィニル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-アミン 300 mg を用いて、実施例1の方法と同様に(但し、溶媒として1,2-ジエトキシエタン 10 ml を用いて140℃で1.5日間反応させた)して、(1'-{4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,6-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 2塩酸塩 38 mgを微茶褐色結晶として得た。

実施例7

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン 777mgと3,4-ジフルオロアニリン 387 mgを用いて前述の参考例16と同様の操作を行って 2-クロロ-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩の粗結晶 903 mgを得た。この化合物を用いて実施例3と同様にして、(1'-{4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 2塩酸塩 513 mgを白色結晶として得た。

実施例8

2,4,6-トリクロロキナゾリン 315 mgと4-クロロアニリン 172 mgを用いて前述の参考例15と同様の操作を行って、2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-6-クロロキナゾリン-4-アミンの粗結晶 474 mgを得た。この化合物を用いて実施例3と同様にして、(1'-{6-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]キナゾリン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 2塩酸塩 244 mgを無色結晶として得た。

実施例9

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン 518mgと2,4,6-トリフルオロアニリン 294 mgを用いて前述の参考例17と同様の操作を行い、2-クロロ-N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩の粗結晶 400 mgを得た。この化合物を用いて実施例3と同様にして、(1'-[4-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 2塩酸塩 225 mgを無色結晶として得た。

[0059] 実施例10

2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンキナゾリン500mg、2,6-ジフルオロ-4-ブロモアニリン401mg、を用いて前述の参考例17と同様の操作を行い、粗製の2-クロロ-N-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩 1.24 g を得た。この内1.10 gを用いて実施例3と同様にして、{1'-[4-(4-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル}メタノール 2塩酸塩 169mg を無色結晶として得た。

実施例11

2,4-ジクロロ-6-メチルキナゾリン 213 mg に4-クロロアニリン 128 mg を加え、エタノール 10 ml に溶解した。エチルジイソプロピルアミン 0.21 ml を加え、2時間還流した。室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-6-メチルキナゾリン-4-アミンの粗生成物 358 mg を得た。この化合物を用いて実施例3と同様にして、(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-メチルキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 2塩酸塩 291 mgを無色結晶として得た。

実施例12

3-(シアノメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-カルボン酸ベンジル 500 mg にパラジウム炭素 50 mg、メタノール15 mlを順次加え、水素雰囲気下室温にて4時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、溶媒を留去して、3-(シアノメチル)-1,4'-ビピペリジン粗生成物273 mg を得た。この生成物を1-ブタノール 15 ml に溶解し、2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン 564 mg、DBU 889 mgを加え、110℃で2

日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水）で精製後、クロロホルム/ジイソプロピルエーテル/ヘキサンで固化させ、沈殿物を濾取して、(1'-{4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-イル)アセトニトリル 411 mgを得た。このうちの 208 mgを 酢酸エチル 4 ml及びメタノール 4 ml に溶解し、氷冷下4M 塩化水素-酢酸エチル溶液0.2 mlを加え、溶媒を留去した後、残渣をメタノールより再結晶して、(1'-{4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-イル)アセトニトリル 2塩酸塩 125 mgを無色粉末として得た。

[0060] 実施例13

2,4,6,7-テトラクロロキナゾリン 234 mgと4-クロロアニリン 111 mg を用いて前述の参考例15と同様の操作を行って、2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-6,7-ジクロロキナゾリン-4-アミン 310 mgを得た。この化合物を用いて実施例2と同様にして、(1'-{6,7-ジクロロ-4-[(4-クロロフェニル)アミノ]キナゾリン-2-ニル}-1,4'-ビピペリジン-3-ニル)メタノール 2塩酸塩 303 mgを無色結晶として得た。

実施例14

1-(1-{4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-L-プロリンメチルエステル 370 mg のメタノール 10 ml 溶液に5M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml を加え、50℃で12時間攪拌した。反応溶液を1M 塩酸で中和後、溶媒を留去し、エタノールで抽出した。不溶物を濾去後、溶媒を留去し、得られた結晶性残渣をエタノール-ジエチルエーテル混合溶媒で洗浄することにより、1-(1-{4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル}ピペリジン-4-イル)-L-プロリン 2塩酸塩 300 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例15

(1'-{4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 400 mgのピリジン 10 ml溶液に無水酢酸 180 mg及びDMAP 12 mgを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水）で精製し、(1'-{4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-ニル}-1,4'-ビピペリジン-3-ニル)メチル アセテート

390 mgを無色結晶として得た。この化合物 172 mgを酢酸エチル 3 mlに溶解し、4M塩酸-酢酸エチル溶液0.2 mlを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をエーテルで洗浄して、酢酸 (1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-ニル]-1,4'-ビピペリジン-3-ニル)メチル2塩酸塩 194 mgを淡黄色結晶として得た。

[0061] 実施例16

1'-[4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-3-(メキシメチル)-1,4'-ビピペリジン 217 mg及び[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミン 93 mgのDMF溶液にDBU 114 mgを加え、室温で2時間、80℃で2時間、100℃で18時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水)で精製し、N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6,7-ジメトキシ-2-[3-(メキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-4-アミン 125 mgを黄色の液体として得た。この化合物を酢酸エチル 5 mlに溶解し、4M塩酸-酢酸エチル溶液0.15 mlを加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を2-プロパノールで再結晶して、N-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6,7-ジメトキシ-2-[3-(メキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-4-アミン 2塩酸塩 67 mgを無色結晶として得た。

実施例17

ヒドラジン1水和物 48 mg の エタノール 20 ml 溶液に2-[(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-1,3(2H)-ジオン 320 mgを加え、4時間還流した。溶媒を留去し、残渣をメタノールに溶解し、4M塩化水素の酢酸エチル溶液 0.5 mlを加えた後、溶媒を留去した。残渣にメタノール 5 mlを加え還流した後、室温で一晩攪拌し、固体を濾過後、溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶して、2-[3-(アミノメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-N-(4-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン 2塩酸塩 182 mg を無色結晶として得た。

実施例18

2-[(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メチル]-1H-インドール-1,3(2H)-ジオン 320 mg を用いて実施例17と同様にして、2-[3-(アミノメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-N-(4-クロロフェニル

)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミンを得た。この化合物をジクロロメタン 5 ml に溶解し、無水酢酸 102 mg、ピリジン 79 mgを加えた後、更にピリジン 1 mlを加え、室温下2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温下2時間攪拌後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水)にて精製し、N-[(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メチル]アセトアミド 244 mg を淡黄色固体として得た。この化合物 240 mg を酢酸エチル 5 ml及びメタノール1 mlに溶解し、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.5 mlを加え、溶媒を留去し、残渣をエタノールより再結晶して、N-[(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メチル]アセトアミド 2塩酸塩 132 mg を無色結晶として得た。

[0062] 実施例19

2-[(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 320 mg を用いて実施例17と同様にして、2-[3-(アミノメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-N-(4-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミンを得た。この化合物をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下メタンスルホンクロリド 114 mg及びトリエチルアミン 1 ml を加え、氷冷下2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温下2時間攪拌後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水)で精製し、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて固化させ、沈殿物を濾取、乾燥して、N-[(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メチル]メタンスルホンアミド 257 mgを淡黄色固体として得た。この化合物 253 mg を酢酸エチル 5 ml及びメタノール 1 ml に溶解し、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.5 ml を加えた後、溶媒を留去し、残渣をメタノールより再結晶して、N-[(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メチル]メタンスルホンアミド 2 塩酸塩 161 mg を無色結晶として得た。

実施例20

(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-ニトロキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペラジン-3-イル)メタノール 3.16 g のメタノール 200 ml 溶液にアルゴン雰囲気下、10%パラジウム-炭素 300 mg を加え、一気圧水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にジエチルエーテル200 ml を加え沈殿物を濾取し、(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-アミノキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペラジン-3-イル)メタノール 1.33 g を黄色固体として得た。この化合物 200 mg をクロロホルム10 ml に溶解し、4M 塩酸/酢酸エチル溶液 1 ml を加えた後、減圧下溶媒を留去し、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-アミノキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペラジン-3-イル)メタノール2塩酸塩 210 mg を褐色結晶として得た。

[0063] 実施例21

(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-アミノキナゾリン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 300 mg のジクロロメタン 50 ml 溶液にピリジン5 ml、無水酢酸 0.66 ml を順次加え室温で48時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製後、クロロホルム10 mlに溶解し、4 M塩化水素-酢酸エチル溶液 1 mlを加え、減圧下濃縮し、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して、N-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-6-イル]アセトアミド2塩酸塩2水和物 280 mg を橙色結晶として得た。

実施例22

2-メチルスルファニル-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[d]ピリミジン-4-アミン1塩酸塩 1.21 gのジクロロメタン 20 ml 混合溶液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 956 mg を加え、5°Cで1時間攪拌した。さらにm-クロロ過安息香酸 291 mg を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して、N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[d]ピリミジン-4-アミンと

N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(メチルスルホニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[d]ピリミジン-4-アミンの混合物を得た。この混合物を用いて実施例6と同様にして、(1'-[4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[d]ピリミジン-2-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール2塩酸塩 331 mg を無定形黄色固体として得た。

実施例23～101

実施例1～22の方法と同様にして後記表16～24に示す実施例23～101の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

[0064] 実施例102

4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボン酸 メチル 152 mg のメタノール 1.5 ml 溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 0.43 ml を加え、室温で2時間攪拌した。さらにTHF 1.5 ml, クロロホルム 2 ml, メタノール 1.5ml 及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液 1.4 ml を数回に分けて加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣を 1M 塩酸にて中和し、析出した結晶を濾取した後、水で洗浄し、減圧乾燥して、4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボン酸 136 mg を結晶として得た。この化合物をエタノール 2 ml に溶解し、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.165 ml を加えて塩酸塩とした後、溶媒を留去した。得られた粗結晶をアセトニトリル-ジエチルエーテルから再結晶して、4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボン酸2塩酸塩 100 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例103

4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボン酸 1.8 g のDMF 40 ml とTHF 10 ml の混合溶液に WSC塩酸塩 1.5 g, HOBt 1.1 g 及び炭酸アンモニウム 1.0 g を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水)にて精製し、4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボキサミド 1.15 g を結晶

として得た。この化合物 120 mg をエタノール 1.5 ml に溶解し、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.15 ml を加えて室温で攪拌した。析出した結晶を濾取して、4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボキサミド2塩酸塩 60 mg を淡黄色結晶として得た。

[0065] 実施例104

4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボキサミド 454 mg のクロロホルム 2 ml とピリジン 0.7 ml の混合溶液をメタノール-氷浴にて冷却し、トリフルオロ酢酸無水物 0.19 ml を滴下した。-15 度で 10 分攪拌した後に、さらにトリフルオロ酢酸無水物 0.3 ml を2回に分けて滴下し、10℃で 2 時間攪拌した。反応溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後に、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水)にて精製し、4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボニトリル 451 mg を結晶として得た。この化合物 82 mg をエタノール 2 ml に溶解し、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.1 ml を加えて、室温で攪拌した。析出した結晶を濾取して、4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボニトリル2塩酸塩 78 mg を淡桃色結晶として得た。

実施例105

6-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン 136 mg の1,4-ジオキサン 20 ml 溶液に 1,4'-ビペリジニル-3-イルメタノール 2塩酸塩 103 mg、DBU 191 mg を加え、3日間100℃にて加熱した。シリカゲルを加え溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し、(1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 102 mg を薄紫色無定形結晶として得た。この化合物をメタノールに溶解し、4M塩酸/酢酸エチル溶液 0.20 ml を加えて塩酸塩とした後、メタノールで洗浄して、1'-[4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-1-フェニル-1H-ピラゾ

ロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール塩酸塩 68 mg を無色結晶として得た。

実施例106～107

実施例105の方法と同様にして後記表24に示す実施例106～107の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

実施例108～172

実施例1～22の方法と同様にして後記表25～34に示す実施例108～172の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

[0066] 実施例173

2-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6,7-ジメトキシキナゾリン-4-アミン塩酸塩400 mg および(4'-メチル-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 2塩酸塩 338 mg を用いて、実施例1の方法と同様に(但し、溶媒として2-エトキシエタノール 10 ml、塩基としてDBUの代わりにDIPEA 0.75 ml を用いて130℃で反応させた)して、(1'-[4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン-2-イル]-4'-メチル-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 2塩酸塩 217 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例174

水素化リチウムアルミニウム 14 mg のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に氷冷下 メチル 4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-カルボキシラート 169 mg のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液を滴下した。5℃で1時間攪拌した後、さらに水素化リチウムアルミニウム 15 mg を加え、5℃から室温に昇温しながら1時間攪拌した。反応溶液に硫酸ナトリウム・10水和物を加えて沈殿物を濾去し、メタノール及びクロロホルムにて洗浄した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水)にて精製し、{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-イル}メタノール 67 mg を得た。この化合物87 mg のエタノール 1 ml溶液に、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.11 ml を加えて塩酸塩とした後、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチル-エタノールにて結晶化して、{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン

-1'-イル]キナゾリン-7-イル}メタノール2塩酸塩 86 mg を淡茶色結晶として得た。

[0067] 実施例175

4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-N-メトキシ-N-メチルキナゾリン-7-カルボキサミド 456 mg のテトラヒドロフラン 12 ml 溶液に氷浴下メチルリチウム 1.5 ml を加え、室温で攪拌した。さらにメチルリチウム 1 ml を2回加え、室温で攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水)にて精製し、1-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-イル}エタノン 76 mg を得た。この化合物 76 mg のエタノール 4 ml 溶液に、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.11 ml を加えて室温で攪拌した。析出した結晶を濾取して、1-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]キナゾリン-7-イル}エタノン2塩酸塩55 mg を淡黄色結晶として得た。

実施例176

{2-クロロ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-8-メトキシキナゾリン-5-カルボニトリル 106 mg、1,4'-ビピペリジン-3-イルメタノール 2塩酸塩 79 mg、DBU 133 mg の1,4-ジオキサン 20 ml の溶液を100℃で4日間攪拌した。反応液を降温し溶媒を留去し、残渣にクロロホルムと水を加え、水層をクロロホルムで抽出し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製後、薄黄色無定形結晶として得られた化合物 114 mg をイソプロパノール5 ml ≡ THF 15 ml の混合溶液に溶解し、4M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.16 ml を加えて室温で攪拌した。溶媒を留去し得られた結晶を酢酸エチル-イソプロパノールで洗浄して4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]-8-メトキシキナゾリン-5-カルボキサミド 2塩酸塩 80 mg を白色結晶として得た。

[0068] 実施例177

6,8-ジクロロ[1,3]ジオキサソロ[4,5-g]キナゾリン 600 mg のエタノール 15 ml 溶液に、2-クロロ-4-フルオロアニリン 359 mg、メタンスルホン酸 0.05 ml を順次加え、85℃で

終夜攪拌した。反応液を室温まで降温し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、6-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン-8-アミン 85 mg を得た。また、6,8-ジクロロ[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン 568 mg にtert-ブタノール 30 ml、ジオキサン 30 ml、2-クロロ-4-フルオロアニリン 334 mg、4M 塩化水素-ジオキサン溶液 0.1 ml を加え、100℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで降温し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製し、6-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン-8-アミン 30 mg を得た。これら2回の反応で得られた、6-クロロ-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)[1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン-8-アミン 115 mg と1,4'-ビピペリジン-3-イルメタノール2塩酸塩 80 mg の混合物に、1,2-ジエトキシエタン 5 ml、DBU 0.14 ml を順次加え、120℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで降温し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水)で精製し、(1'-[8-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ][1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン-6-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 38 mg をベージュ色アモルファスとして得た。この化合物をメタノール 5 ml に溶解し、4M 塩化水素-ジオキサン溶液 0.3 ml を加えて塩酸塩とした後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、(1'-[8-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ][1,3]ジオキソロ[4,5-g]キナゾリン-6-イル]-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール2塩酸塩 30 mg をベージュ色の結晶として得た。

実施例178

N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6,7-ジメチル-2-(メチルチオ)プテリジン-4-アミン 850 mg のクロロホルム 80 ml 溶液に、氷冷下m-クロロ過安息香酸(>65%) 645 mg を加え、0℃から室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。

有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去することにより、N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6,7-ジメチル-2-(メチルスルフィニル)プテリジン-4-アミン 884 mg を得た。この化合物 364 mg と1,4'-ビピペリジン-3-イルメタノール2塩酸塩 260 mg の混合物に、1,2-ジエトキシエタン 20 ml、DBU 0.52 ml を順次加え、115℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで降温し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水)で精製し、(1'-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメチルプテリジン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール 130 mg を得た。この化合物をメタノール 5 ml に溶解し、4M 塩化水素-ジオキサン溶液 0.3 ml を加えて塩酸塩とした後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をアセトニトリルで洗浄して、(1'-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメチルプテリジン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-イル)メタノール2塩酸塩 95 mg を褐色結晶として得た。

[0069] 実施例179

((4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル] キナゾリン-7-イル)チオ) 酢酸エチル 80 mg の6M塩酸水溶液 10 ml 溶液を16時間加熱還流した。反応液を室温まで降温し、析出した粗結晶をエタノールで洗浄して、((4-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)-1,4'-ビピペリジン-1'-イル] キナゾリン-7-イル)チオ) 酢酸 2塩酸塩 78mg を白色結晶として得た。

実施例180

エチル 1'-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-シアノキナゾリン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-カルボキシラート 941 mg のエタノール 10 ml 溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 3.50 ml を加え、室温下8時間攪拌した。反応液に 1M 塩酸 3.50 ml を加えた後、反応液を濃縮して得られた残渣をエタノール-水から再結晶を行い、1'-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-シアノキナゾリン-2-イル}-1,4'-ビピペリジン-3-カルボン酸 449 mg を黄色結晶として得た。

実施例181

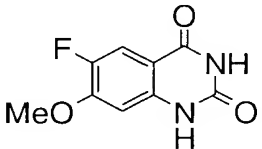
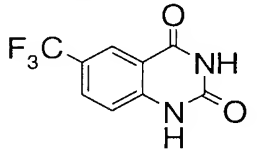
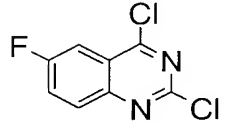
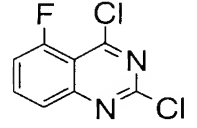
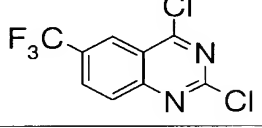
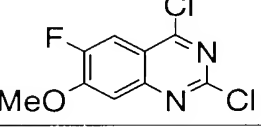
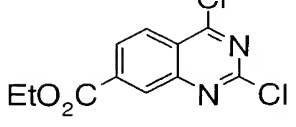
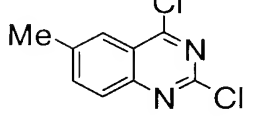
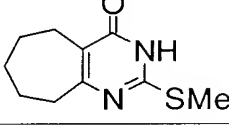
実施例179の方法と同様にして後記表29に示す実施例181の化合物を、対応する原料を使用して製造した。

実施例182～188

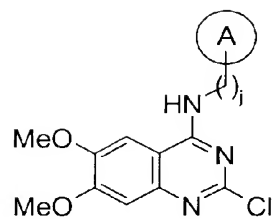
実施例103の方法と同様にして後記表27～33に示す実施例182～188の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

実施例1～188の化合物の構造及び物理化学的データを表15～34に示す。また、表35～37に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

[表1]

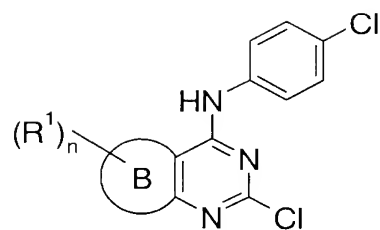
REx	Str	Dat	REx	Str	Dat
38		ES: 211	39		ESN: 229
40		EI: 216	41		ES: 217
42		FN: 265	43		ES: 247
44		F: 272	45		EI: 212
46		F: 211			

[0070] [表2]



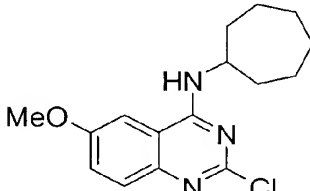
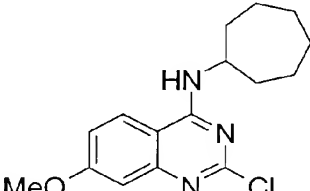
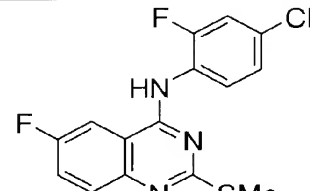
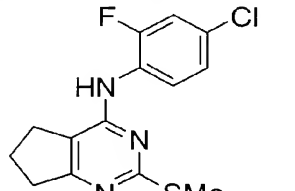
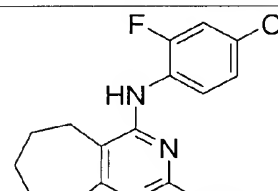
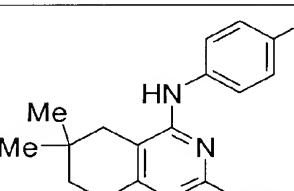
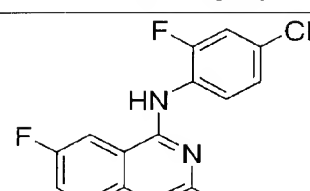
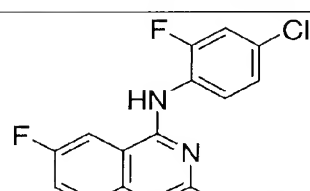
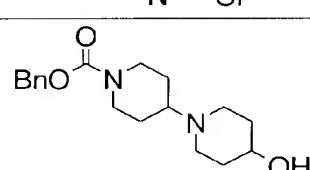
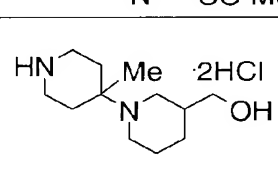
REx		Dat	REx		Dat	REx		Dat
47		F: 364	55		ES: 366	56		ESN: 396
57		ESN: 396	58		ES: 378	59		ES: 382
60		ESN: 410	61		ES: 362	62		ES: 392
63		ES: 412	64		ES: 384	65		ES: 384
73		F: 394	74		ES: 350	75		ES: 334
76		ESN: 384	77		ESN: 366	82		ES: 380
83		ES: 388	84		ES: 370	85		ES: 370
86		ESN: 417, 419	87		ESN: 373	88		ESN: 366
89		ES: 386	90		ESN: 386			

[0071] [表3]

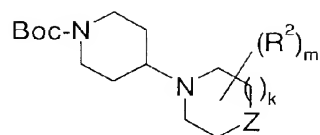


REx		Dat	REx		Dat
50		F: 291	51		ES: 296
52		ES: 296	53		ESN: 318
54		ESN: 336	66		F: 308
67		ES: 308	68		ES: 358
69		ES: 358	70		F: 368, 370
71		FN: 333	72		F: 362

[0072] [表4]

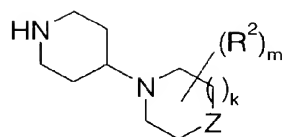
REx	Str	Dat	REx	Str	Dat
48		ES: 306	49		ES: 306
78		ES: 338	79		F: 310
80		F: 338	81		F: 334
91		ESN: 324	92		F: 354
93		F: 319	111		F: 213

[0073] [表5]



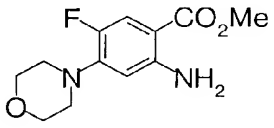
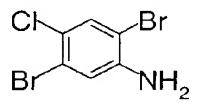
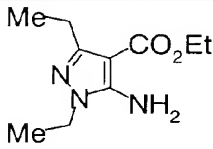
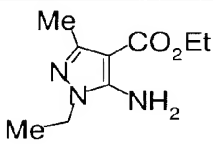
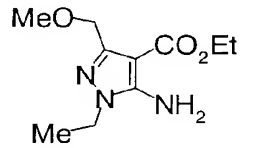
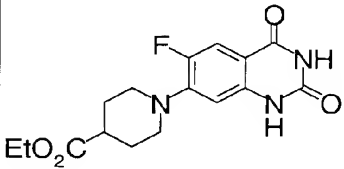
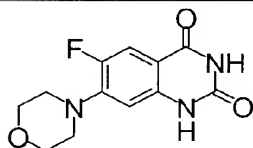
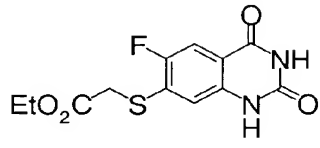
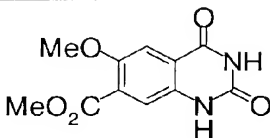
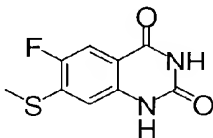
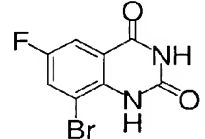
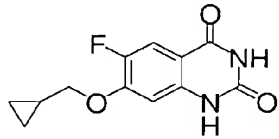
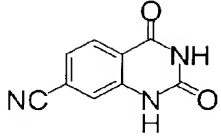
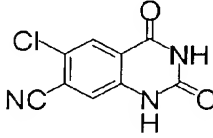
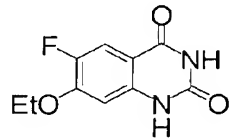
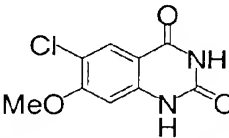
REx		Dat	REx		Dat	REx		Dat
94		ES: 313	95		ES: 314	96		ES: 341
97		ES: 341	98		ES: 341	99		F: 285
100		F: 285	101		F: 285	102		ES: 313
103		F: 301	104		F: 299	105		ES: 299
106		AP: 301	107		ES: 313	108		F: 299
109		ES: 327						

[0074] [表6]

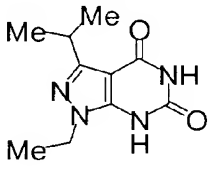
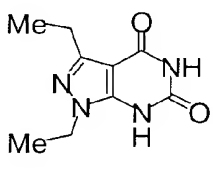
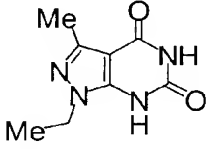
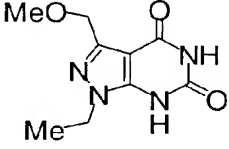
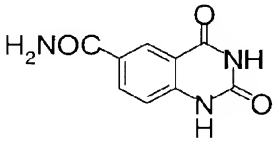
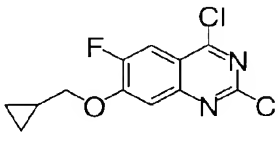
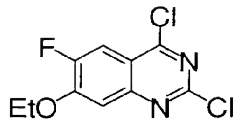
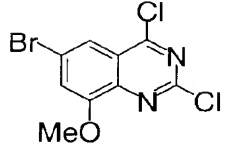
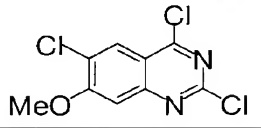
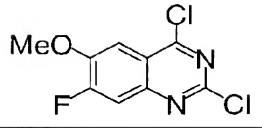
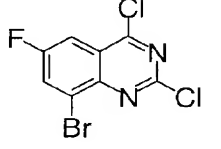
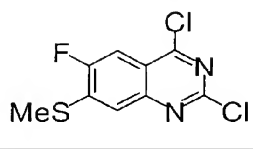
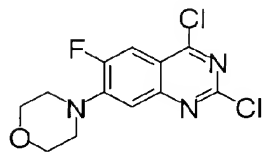
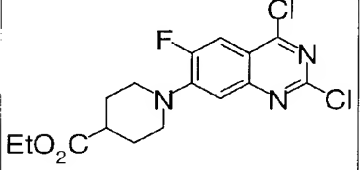


REx		Dat	REx		Dat	REx		Dat
110		ES: 187	112		ES: 199	113		ES: 199
114		ES: 198	115		F: 185	116		F: 185
117		F: 185	118		F: 199	119		F: 199
120		ES: 213	121		AP: 227	122		F: 227
123		ES: 213	124		F: 201	125		ES: 201

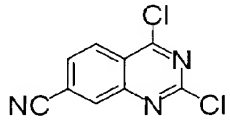
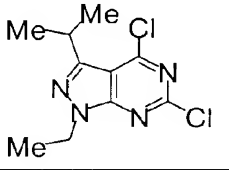
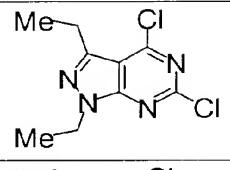
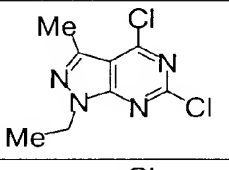
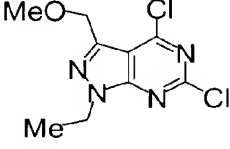
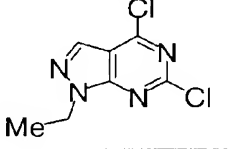
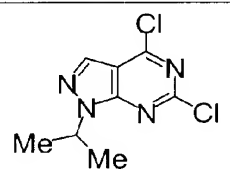
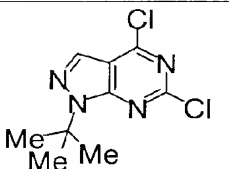
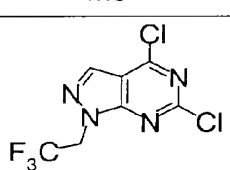
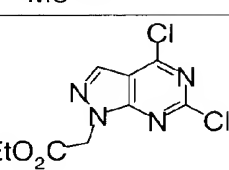
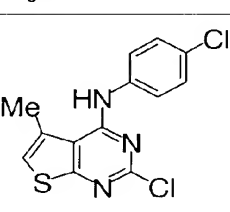
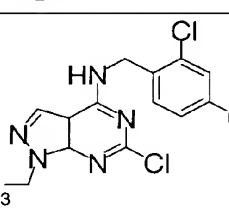
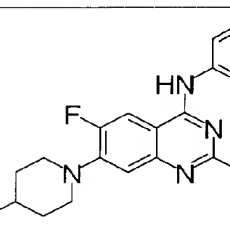
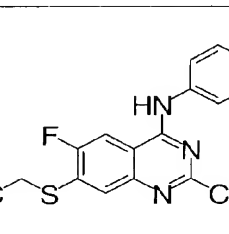
[0075] [表7]

REx	Str	Dat	REx	Str	Dat
182		ES: 255	183		El: 285
184		ESN : 210	185		ES : 198
186		ES : 214	187		ESN: 334
188		ES: 266	189	 NMR2: 4.04 (2H, s), 7.64 (1H, d, J=10.4 Hz), 8.19 (1H, d, J=6.8 Hz)	
190		ESN: 249	191		F: 227
192		El: 258	193		ESN: 249
194		FN: 186	195		FN: 220
196		F: 225	197		F: 227

[0076] [表8]

REx	Str	Dat	REx	Str	Dat
198		ES : 223	199		ESN : 207
200		ES: 195	201		ESN : 223
202		NMR2 : 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.35 (1H, br), 8.45 (1H, d, J=2.0 Hz)	203		NMR1: 0.28-0.32 (2H, m), 3.61 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.39 (1H, d, J=10.4 Hz)
204		F: 261	205		ES: 307, 309
206		F: 263	207		F: 247
208		EI: 296	209		ES: 263
210		AP: 302	211		AP: 372

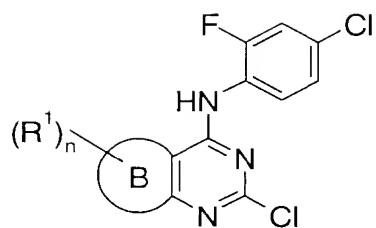
[0077] [表9]

REx	Str	Dat	REx	Str	Dat
212		FN: 223	213		ES : 259
214		ES : 245	215		ES : 231
216		ES : 261	217		ES: 217
218		EI: 230	219		EI: 244
220		AP: 271	221		AP: 275
222		ES: 310	223		ES: 410
224		ES: 463	225		ES : 426

[0078] [表10]

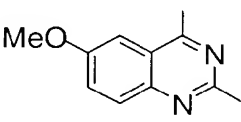
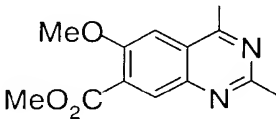
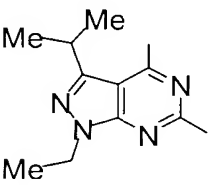
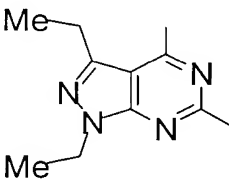
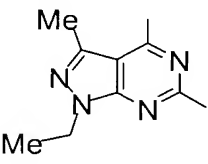
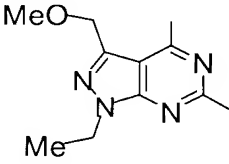
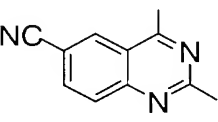
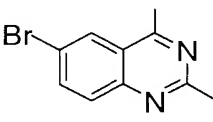
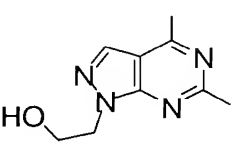
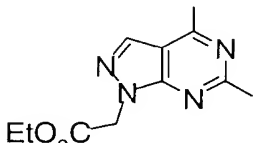
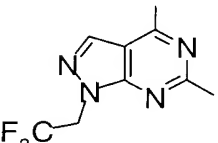
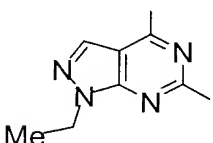
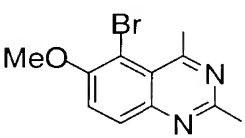
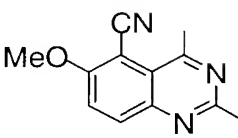
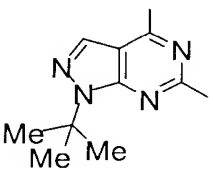
REx	Str	Dat	REx	Str	Dat
226			227		ES: 316
228		ES : 428	229		ES: 309
230		ES: 333	231		ES: 344
232		ES: 339	233		ES: 374
234		ES: 363	235		F: 317
236		ES: 387	237		F: 398

[0079] [表11]

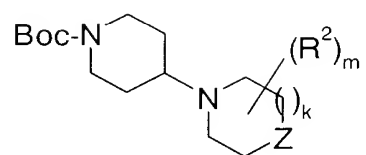


REx		Dat	REx		Dat
238		ES: 411	239		F: 372
240		ES: 356	241		ES: 396
242		ES: 328	243		F: 370
244		ES : 416, 418	245		F: 372
246		F: 405	247		F: 356
248		F: 333	249		NMRI: 4.04 (3H, s), 7.82 (1H, brs), 8.61 (1H, t, J=8.6 Hz)

[0080] [表12]

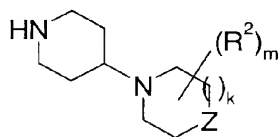
250		ES : 338	251		ES : 396
252		ES: 368	253		ES : 354
254		ES : 340	255		ES : 370
256		F: 333	257		F: 388
258		ES: 342	259		ES: 384
260		ES: 380	261		F : 326
262		ES: 416, 418	263		ESN: 361
264		F: 354			

[0081] [表13]



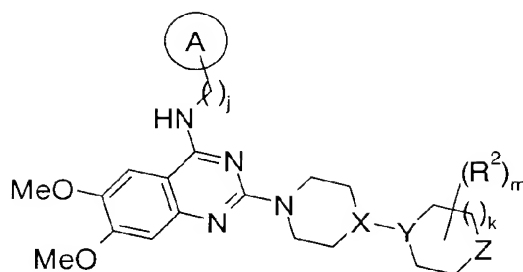
REx		Dat	REx		Dat
265		NMR1: 3.98 (1H br s), 1.75 (2H, br d, J = 12.0 Hz), 1.45 (9H, s)	266		ES: 305

[0082] [表14]



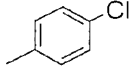
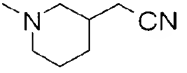
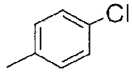
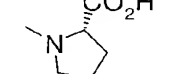
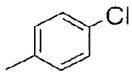
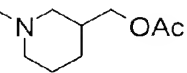
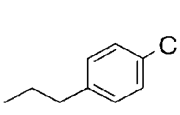
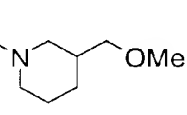
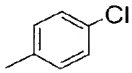
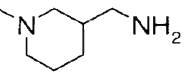
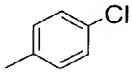
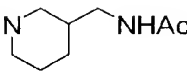
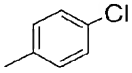
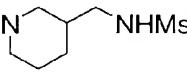
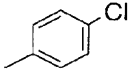
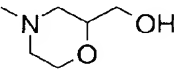
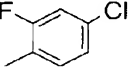
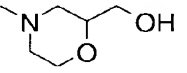
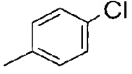
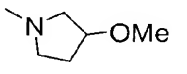
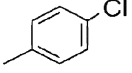
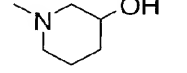
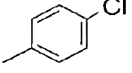
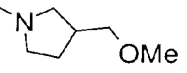
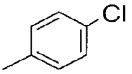
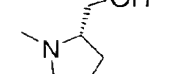
REx		Dat	REx		Dat	REx		Dat
267		F: 249	268		F: 241	269		F: 185
270		F: 205	271		ES: 213	272		EI: 197

[0083] [表15]

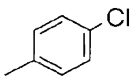
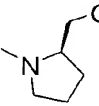
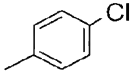
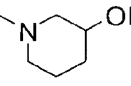
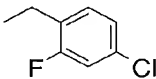
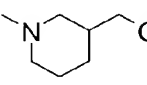
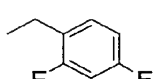
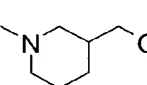
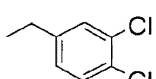
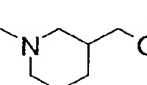
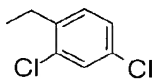
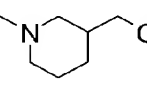
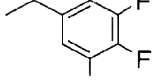
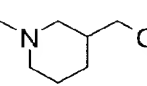
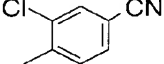
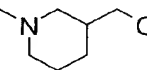
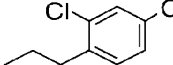
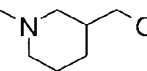
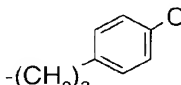
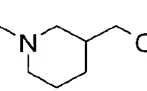
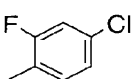
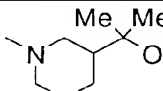
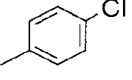
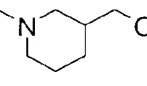


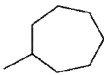
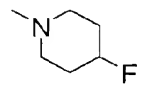
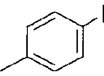
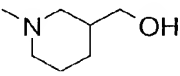
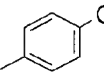
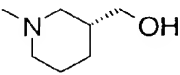
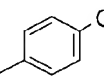
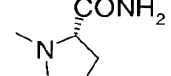
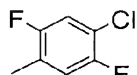
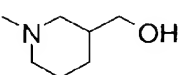
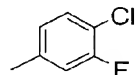
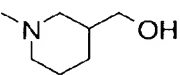
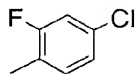
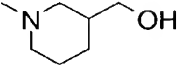
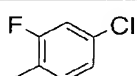
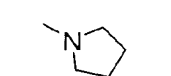
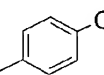
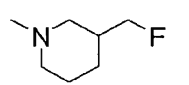
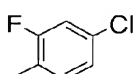
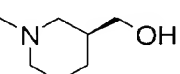
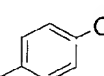
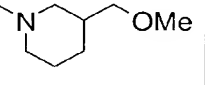
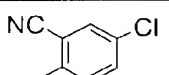
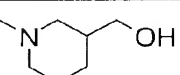
Ex	Syn		X		Dat / Sal
2	2		CH		F: 524 ; EA: Cal (C ₂₈ H ₃₄ N ₅ F ₃ O ₃ . 2HCl. 1.5 H ₂ O) C, 55.86; H, 6.95; N, 11.23; F, 3.05; Cl, 11.37. Fnd: C, 55.80; H, 6.72; N, 11.32; F, 3.00; Cl, 11.55. ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
3	3		CH		F: 512 ; NMR2: 8.22 (1H, s), 4.69-4.84 (2H, m), 3.93 (3H, s) ; Sal: 2HCl
4	4		CH		F: 454 ; MP: 205-206
5	5		CH		F: 546 ; EA: Cal (C ₂₈ H ₃₄ N ₅ F ₃ O ₃ . 2HCl. 1.5 H ₂ O) C, 52.10; H, 6.09; N, 10.85; F, 8.83; Cl, 10.98. Fnd: C, 52.20; H, 5.92; N, 10.82; F, 9.12; Cl, 11.16. ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
7	7		CH		F: 514 ; EA: Cal (C ₂₇ H ₃₃ F ₂ N ₅ O ₃ . 2HCl. 1.5 H ₂ O) C, 52.86; H, 6.24; N, 11.41; Cl, 11.74; F, 6.19. Fnd: C, 52.50; H, 6.51; N, 11.33; Cl, 11.86; F, 6.28. ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
9	9		CH		F: 532 ; NMR2: 8.12 (1H, s), 7.63 (1H, t, J=8.8 Hz), 3.93 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2.5H ₂ O
10	10		CH		F: 592, 594 ; NMR2: 8.14 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=7.6 Hz), 4.50-4.63 (2H, m) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O

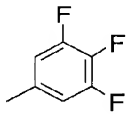
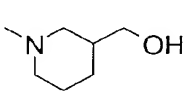
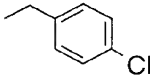
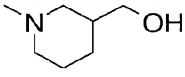
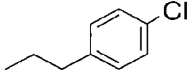
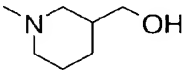
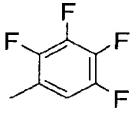
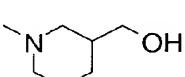
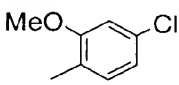
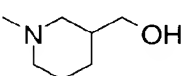
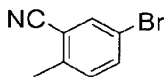
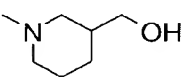
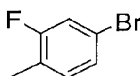
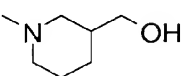
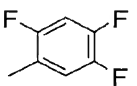
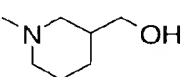
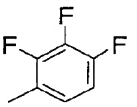
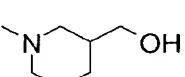
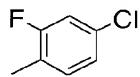
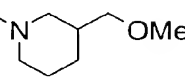
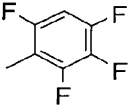
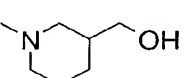
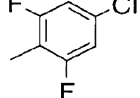
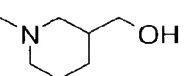
[0084] [表16]

12	12		CH		F: 521 ; NMR2: 8.18 (1H, s), 3.91 (3H, s), 1.22-1.31 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 2.5H ₂ O
14	14		CH		F: 512 ; NMR2: 8.33 (1H, s), 4.50-4.64 (1H, m), 3.95 (3H, s) ; Sal: 2HCl
15	15		CH		F: 554 ; NMR2: 8.17 (1H, s), 3.94 (3H, s), 2.03 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
16	16		CH		F: 554 ; EA: Cal (C ₃₀ H ₄₀ ClN ₅ O ₃ . 2HCl. 0.5H ₂ O) C, 56.65; H, 6.81; N, 11.01; Cl, 16.72. Fnd: C, 56.40; H, 6.84; N, 10.95; Cl, 16.45. ; Sal: 2HCl. 0.5H ₂ O
17	17		CH		F: 511 ; NMR2: 7.49 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.89 (3H, s), 1.07-1.17 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 2.5H ₂ O
18	18		CH		F: 553 ; NMR2: 1.03-1.17 (1H, m), 1.82 (3H, s), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
19	19		CH		F: 589 ; NMR2: 1.07-1.20 (1H, m), 2.90 (3H, s), 8.20 (1H, s) ; Sal: 2HCl. 2.5H ₂ O
23	1		CH		F: 514 ; NMR2: 4.57 (1H, brd, J=10.8Hz), 7.47 (1H, dd, J=1.5, 8.8Hz), 8.07 (1H, brs). ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
24	1		CH		ES: 532 ; NMR2: 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8Hz), 8.17 (1H, brs). ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
25	2		CH		F: 498 ; NMR2: 1.68-1.81 (2H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
26	2		CH		F: 498 ; NMR2: 3.94 (3H, s), 4.68-4.88 (2H, m), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
27	2		CH		F: 512 ; NMR2: 3.26 (3H, d, J=8.3 Hz), 3.91 (3H, s), 7.53 (2H, d, J=8.8 Hz) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
28	2		CH		F: 498 ; NMR2: 3.90 (3H, s), 7.52 (2H, d, J=8.7Hz), 8.21 (1H, s) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O

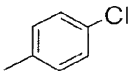
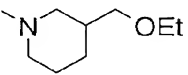
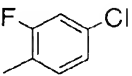
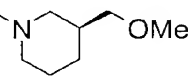
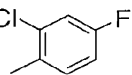
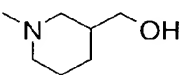
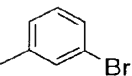
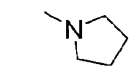
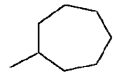
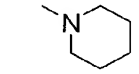
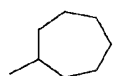
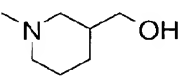
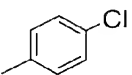
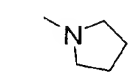
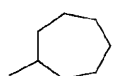
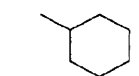
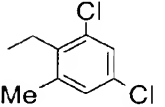
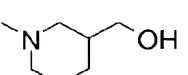
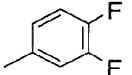
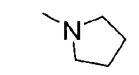
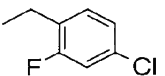
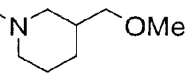
[0085] [表17]

29	2		CH		F: 498 ; NMR2: 3.90 (3H, s), 7.52 (2H, d, J=8.7Hz), 8.21 (1H, s) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
30	2		CH		F: 512 ; NMR2: 3.30 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.51-7.55 (2H, m) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
31	2		CH		F: 544 ; NMR2: 7.96 (1H, s), 4.78 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.89 (6H, s) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
32	2		CH		F: 528 ; EA: Cal (C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₃ F ₂ . 2HCl. 2H ₂ O) C, 52.83; H, 6.49; N, 11.00; F, 5.97; Cl, 11.14. Fnd: C, 52.79; H, 6.59; N, 10.98; F, 6.00; Cl, 11.35. ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
33	2		CH		F: 560 ; EA: Cal(C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₃ Cl ₂ .2HCl. H ₂ O) C, 51.62; H, 6.03; N, 10.75; Cl, 21.77. Fnd: C, 51.32; H, 6.30; N, 10.70; Cl, 21.95. ; Sal: 2HCl. H ₂ O
34	2		CH		F: 560 ; NMR2: 8.02 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.6 Hz), 1.09-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
35	2		CH		F: 546 ; NMR2: 7.95 (1H, s), 4.76 (2H, d, J=4.8 Hz), 1.12-1.16 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 0.5H ₂ O
36	2		CH		F: 537 ; NMR2: 8.15 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.93 (6H, s) ; Sal: 2HCl
37	2		CH		F: 574 ; NMR2: 7.82 (1H, s), 7.62 (1H, s), 1.12-1.21 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
38	2		CH		F: 554 ; NMR2: 7.87 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.4 Hz), 1.12-1.21 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
39	2		CH		F: 558 ; NMR2: 8.10 (1H, s), 3.92 (6H, s), 1.09 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
40	3		CH		F: 512 ; NMR2: 8.19 (1H, s), 4.69-4.83 (2H, m), 3.90 (3H, s) ; Sal: 2HCl

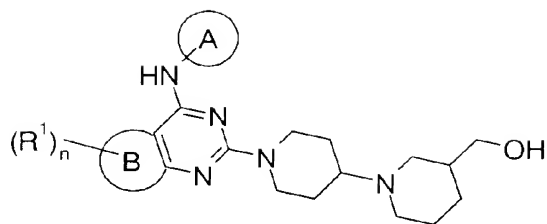
41	3		CH		F: 486 ; NMR2: 7.91 (1H, s), 5.02 (1H, dm, J=47.9 Hz), 3.89 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
42	3		CH		F: 496 ; NMR2: 8.16 (1H, s), 7.72 (2H, dd, J=5, 8.8 Hz), 3.94 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
43	3		CH		F: 512 ; NMR2: 8.17 (1H, s), 4.68-4.79 (2H, m), 3.94 (3H, s) ; Sal: 2HCl
44	3		CH		F: 511 ; NMR2: 7.87 (1H, s), 4.30-4.42 (1H, m), 3.94 (3H, s) ; Sal: 2HCl
45	3		CH		F: 548 ; EA: Cal (C ₂₇ H ₃₂ ClF ₂ N ₅ O ₃ ·2HCl·2.5H ₂ O) C, 48.69; H, 5.90; N, 10.52; Cl, 15.97; F, 5.71. Fnd: C, 48.78; H, 6.00; N, 10.31; Cl, 15.79; F, 5.69. ; Sal: 2HCl. 2.5H ₂ O
46	3		CH		F: 530 ; NMR2: 8.21 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J=8.8, 17.1 Hz), 3.94 (3H,s) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
47	3		CH		F: 530 ; NMR2: 8.14 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.3, 16.6 Hz), 3.92 (3H,s) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
48	3		CH		F: 486 ; NMR2: 8.13 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 3.92 (3H,s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
49	3		CH		F: 514 ; NMR2: 8.20 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.38 (1H, ddd, J=4.4, 9.6, 35.9 Hz) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
50	3		CH		FN: 528 ; NMR2 : 8.13 (1H, s), 4.55- 4.68 (2H, m), 3.94 (3H, s) ; Sal: 2HCl
51	3		CH		F: 526 ; EA: Cal (C ₂₈ H ₃₆ ClN ₅ O ₃ ·2HCl·H ₂ O) C, 54.51; H, 6.53; N, 11.35; Cl, 17.24. Fnd: C, 54.31; H, 6.16; N, 11.29; Cl, 17.17. ; Sal: 2HCl. H ₂ O
52	3		CH		F: 537 ; NMR2: 8.21 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.94 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O

53	3		CH		F: 532 ; NMR2: 7.79 (2H, dd, J=5.0, 6.4 Hz), 7.69 (1H, s), 1.14-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
54	3		CH		F: 526 ; NMR2: 7.98 (1H, s), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz), 1.11-1.20 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
55	3		CH		FN: 538 ; NMR2: 7.85 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.3 Hz), 1.12-1.20 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
56	3		CH		F: 550 ; NMR2: 7.81 (1H, s), 7.69-7.72 (1H, m), 4.60-4.70 (2H, m) ; Sal: 2HCl. 0.5H ₂ O
57	3		CH		F: 542 ; NMR2: 8.08 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=9.0 Hz), 1.09-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
58	3		CH		F: 581, 583 ; NMR2: 8.30 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=9.0 Hz), 2.21-2.23 (2H, m) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
59	3		CH		F: 574, 576 ; NMR2: 8.12 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=1.6 Hz), 1.06-1.18 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
60	3		CH		F: 532 ; NMR2: 8.14 (1H, s), 7.77-7.84 (3H, m), 4.60-4.66 (2H, m) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
61	3		CH		F: 532 ; NMR2: 8.17 (1H, s), 7.45-7.51 (2H, m), 1.07-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
62	3		CH		F: 544 ; NMR2: 8.18 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.22 (3H, s) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
63	3		CH		F: 550 ; NMR2: 8.10 (1H, s), 7.79-7.81 (1H, m), 1.12-1.15 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
64	3		CH		F: 548 ; NMR2: 7.72 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 1.09-1.15 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O

[0088] [表20]

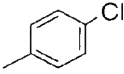
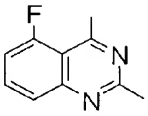
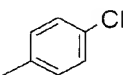
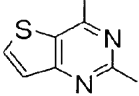
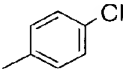
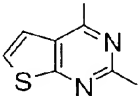
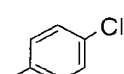
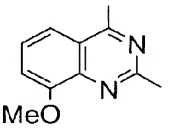
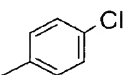
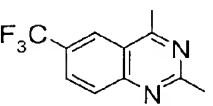
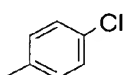
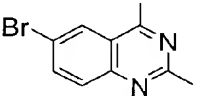
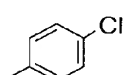
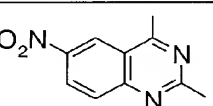
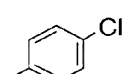
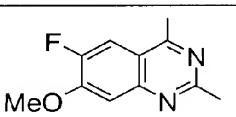
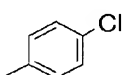
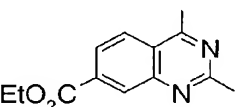
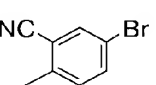
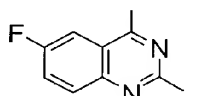
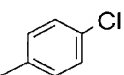
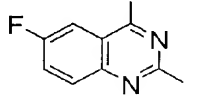
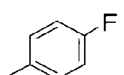
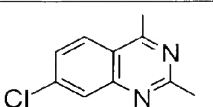
65	3		CH		F: 540 ; NMR2: 8.14 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=8.7 Hz), 1.11 (3H, t, J=7.3 Hz) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
66	3		CH		F: 544 ; NMR2: 8.14 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.23 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
67	3		CH		F: 530 ; NMR2: 8.06 (1H, s), 7.36-7.41 (1H, m), 1.09-1.18 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
68	4		CH		F: 512 ; MP: 223-224
69	4		CH		F: 468 ; MP: 184-186
70	4		CH		F: 498 ; NMR2: 7.89 (1H, s), 4.85, (2H, d, J=13 Hz), 4.24-4.35 (1H, m) ; Sal: 2HCl
71	4		CH		F: 468 ; NMR2: 7.75 (2H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 4.70 (2H, d, J=12 Hz), 2.15-2.24 (2H, m) ; Sal: 2HCl
72	4		N		F: 468 ; NMR2: 7.70 (1H, s), 4.90 (2H, d, J=14 Hz), 2.10-2.20 (2H, m) ; Sal: 2HCl
73	5		CH		F: 574 ; NMR1: 7.80 (1H, s), 2.40 (3H, s), 1.07-1.20 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
74	7		CH		F: 470 ; NMR2: 8.20 (1H, s), 4.70 (2H, d, J=12.7 Hz), 3.89 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
75	16		CH		F: 558 ; NMR2: 8.02 (1H, s), 4.76 (2H, d, J=5.3 Hz), 3.23 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O

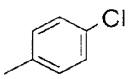
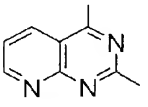
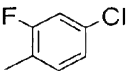
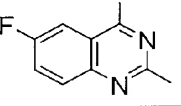
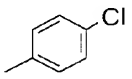
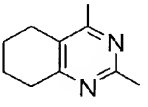
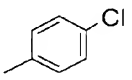
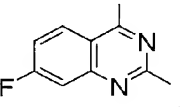
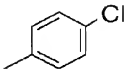
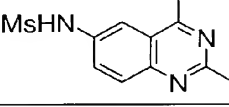
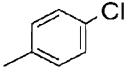
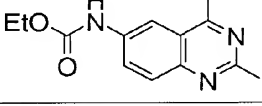
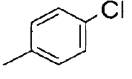
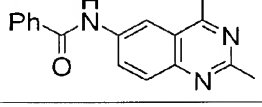
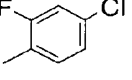
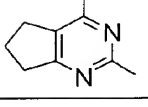
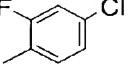
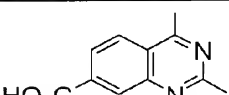
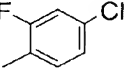
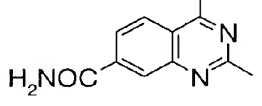
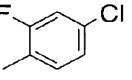
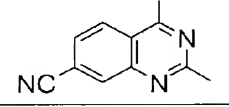
[0089] [表21]



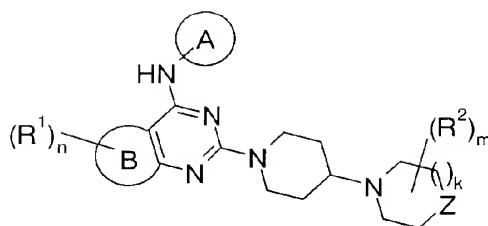
Ex	Syn	A	(R ¹) _n B	Dat / Sal
6	6			F: 484 ; NMR2: 7.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.59 (2H, d, J=12.7 Hz), 1.03 (6H, s) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
8	8			F: 486 ; EA: Cal (C ₂₅ H ₂₉ ClFN ₅ O. 2HCl) C, 53.68; H, 5.59; N, 12.52; Cl, 25.35. Fnd: C, 53.48; H, 5.54; N, 12.42; Cl, 25.21. ; Sal: 2HCl
11	11			F: 466 ; NMR2: 8.51 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 2.46 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 0.5H ₂ O
13	13			F: 520 ; EA: Cal (C ₂₅ H ₂₈ Cl ₃ N ₅ O. 2HCl. 1.5H ₂ O) C, 48.37; H, 5.36; N, 11.28; Cl, 28.55. Fnd: C, 48.38; H, 5.22; N, 11.20; Cl, 28.38. ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
20	20			ES: 467 ; NMR2: 7.94 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
21	21			F: 509 ; NMR2: 8.76 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.3 Hz), 2.12 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
22	22			F: 488 ; NMR2: 4.45-4.48 (2H, m), 7.35-7.37 (1H, m) , 7.44-7.48 (1H, m) ; Sal: 2HCl
76	1			F: 520 ; NMR2: 8.60 (1H, brs), 7.56 (J=8.8 Hz), 1.15 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
77	1			F: 528 ; NMR2: 7.63 (1H, t, J= 8.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J= 2.0, 8.3 Hz), 3.95 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O

[0090] [表22]

78	1			F: 470 ; EA: Cal (C ₂₅ H ₂₉ ClFN ₅ O. 2HCl. 0.5H ₂ O) C, 54.41; H, 5.84; N, 12.69; F, 3.44; Cl, 19.27. Fnd: C, 54.12; H, 5.62; N, 12.45; F, 3.40; Cl, 19.30. ; Sal: 2HCl. 0.5H ₂ O
79	1			F: 459 ; NMR2: 8.29 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz), 1.10-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
80	1			F: 459 ; NMR2: 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=6.0 Hz), 1.12-1.18 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
81	1			F: 483 ; NMR2: 7.77 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.46- 7.50 (2H, m), 1.05-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
82	1			F: 520 ; NMR2: 8.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8 Hz), 1.15 (1H, qd, J=12.7, 3.4 Hz) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
83	1			F: 532, 530 ; NMR2: 8.93 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
84	1			ES: 497 ; NMR2: 9.58 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
85	1			F: 546 ; NMR1: 77.81 (1H, bds), 3.95 (3H, s), 3.68-3.83 (2H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
86	1			F: 524 ; NMR2: 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.35 (2H, q, J=7.3 Hz) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
87	1			F: 540 ; NMR1: 7.86 (1H, bds), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 1.12-1.15 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
88	2			F: 470 ; NMR2: 8.64-8.72 (1H, m), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 1.08-1.21 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
89	3			F: 486 ; NMR2: 8.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.36 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.8 Hz) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O

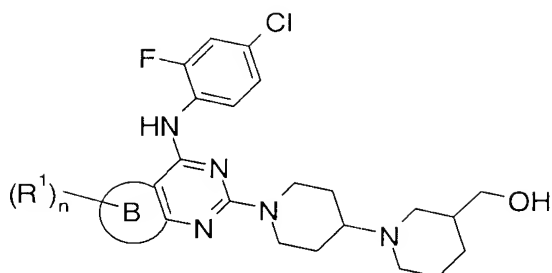
90	3			F: 453 ; NMR2: 9.44 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.82 (2H, m), 1.14 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
91	6			F: 488 ; NMR2: 8.25 (1H, brs), (7.67 (1H, dd, J=10.3, 2.0 Hz), 1.15 (1H, qd, J=12.7, 3.4 Hz) ; Sal: 2HCl. 0.5H ₂ O
92	7			F: 456 ; EA: Cal (C ₂₅ H ₃₄ ClN ₅ O. 2HCl. H ₂ O) C, 54.90; H, 7.00; N, 12.80; Cl, 19.45. Fnd: C:54.80, H, 6.98; N, 12.70; Cl, 19.28. ; Sal: 2HCl. H ₂ O
93	11			F: 470 ; NMR2: 8.69 (1H, m), 7.73 (2H, d, J=8.4Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz) ; Sal: 2HCl
94	21			F: 545 ; NMR2: 8.97 (1H, s), 8.05 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=1.0, 9.3 Hz) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
95	21			ES: 539 ; NMR2: 9.99 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J= 1.9, 8.8 Hz) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
96	21			ES: 571 ; NMR2: 10.07 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.08 (1H, d, J= 8.8 Hz) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
97	22			ES: 460 ; NMR2: 4.47-4.50 (2H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.47-7.61 (2H, m) ; Sal: 2HCl
102	102			F: 514 ; NMR2: 7.66-7.69 (1H, m), 7.63 (1H, t, J= 8.3 Hz), 7.43-7.46 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
103	103			ES: 513 ; NMR2: 7.75 (1H, brs), 7.61-7.68 (2H, m), 7.44-7.46 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
104	104			F: 495 ; NMR2: 7.66-7.67 (1H, m), 7.62 (1H, t, J= 8.3 Hz), 7.43 (1H, dd, J= 1.4, 8.3 Hz) ; Sal: 2HCl. H ₂ O

[0092] [表24]



Ex	Syn				Dat / Sal
1	1				F: 470 ; NMR2: 8.27 (1H, brs), 7.55 (2H, d, J=8.8 Hz), 1.15 (1H, qd, J=12.7, 3.4 Hz) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
98	1				F: 488 ; NMR2: 8.24 (1H, brs), 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 1.15 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
99	1				F: 503 ; NMR1: 8.55 (1H, bds), 7.45 (1H, d, J=8.6 Hz), 2.10-2.20 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
100	4				F: 424 ; NMR2: 7.94-8.01 (2H, m), 4.26-4.36 (1H, m), 3.88 (3H, s) ; Sal: 2HCl
101	4				F: 424 ; NMR2: 8.12 (1H, s), 4.16-4.28 (1H, m), 3.83 (3H, s) ; Sal: 2HCl
105	105				F: 518 ; EA: Cal (C ₂₈ H ₃₂ ClN ₇ O. HCl. 0.5H ₂ O) C, 59.68; H, 6.08; N, 17.40; Cl, 12.58. Fnd: C, 59.50; H, 6.04; N, 17.35; Cl, 12.49. ; Sal: HCl. 0.5H ₂ O
106	105				F: 536 ; NMR : 7.80 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.30 (1H, t, J=7.4 Hz), 1.04-1.17 (1H, m) ; Sal: HCl
107	105				F: 474 ; NMR: 7.78 (1H, brs), 3.77 (3H, s), 1.13 (1H, brs) ; Sal: HCl. 1.5H ₂ O

[0093] [表25]

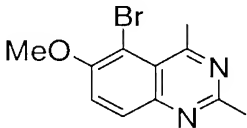
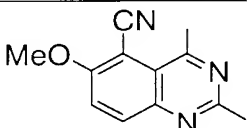
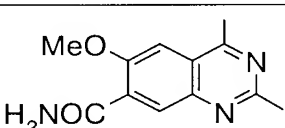
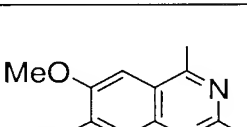
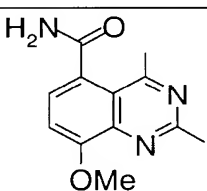
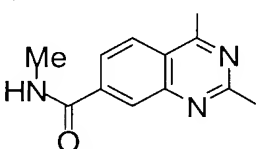
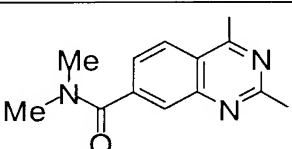
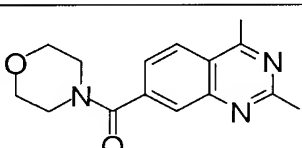
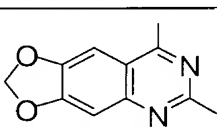
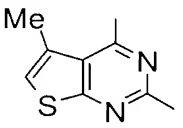


Ex	Syn	$(R^1)_n$ B	Dat / Sal
108	1		F: 548 ; NMR2: 7.45 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 3.36 (3H, s), 1.14 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
109	1		F: 495 ; NMR2: 9.17 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 2.58-2.63 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
110	1		ES: 548, 550 ; NMR2: 8.88 (1H, s), 7.62 (1H, t, J = 8.6 Hz), 2.60 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
174	174		ES: 500 ; NMR2: 8.48 (1H, br s), 7.62 (1H, t, J= 8.3 Hz), 4.69 (2H, s) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
175	175		ES: 512 ; NMR2: 8.01 (1H, br s), 7.64 (1H, t, J= 8.6 Hz), 2.70 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
111	1		F: 518 ; NMR2: 7.95 (1H, brs), 7.61 (1H, t, J=8.6Hz), 1.10-1.18 (1H, m) ; Sal: 2HCl 0.5H ₂ O
112	6		ES : 523 ; NMR2: 8.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 2.80-2.93 (1H, m), 1.86-2.00 (1H, m) ; Sal: Na
113	1		F: 558 ; NMR2: 7.98 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=7.2Hz), 1.12-1.15 (1H, m) ; Sal: 2HCl 1.5H ₂ O
114	1		F: 534 ; NMR2: 8.45-8.50 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 2.61 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 1H ₂ O

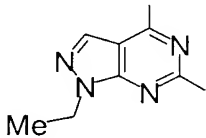
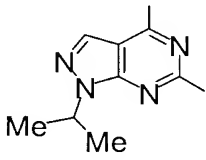
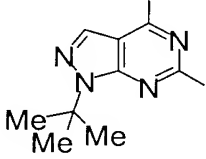
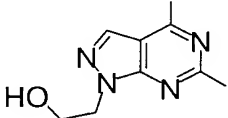
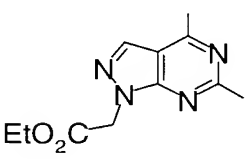
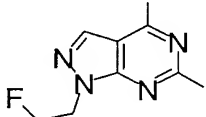
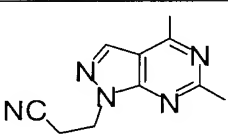
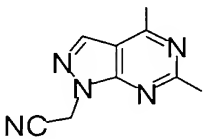
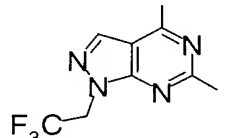
[0094] [表26]

115	1		F: 550 ; NMR2: 7.62 (1H, t, J= 8.3 Hz), 7.43-7.45 (1H, m), 2.93 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 1H ₂ O
116	1		F: 566 ; NMR2: 8.73 (1H, br s), 7.60-7.68 (2H, m) , 7.43- 7.45 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
117	1		F: 573 ; NMR2: 7.71 (1H, brs), 7.42 (1H, d, J=8.3Hz), 1.12-1.15 (1H, m) ; Sal: 2HCl 1H ₂ O
118	6		ES: 534 ; NMR2: 7.38-7.45 (1H, m), 4.00 (3H, s), 1.08-1.20 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1H ₂ O
119	6		ES: 518 ; NMR2: 7.40-7.47 (1H, m), 4.00 (3H, s), 1.08-1.20 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
120	1		ES: 558 ; EA: Cal (C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₄ FCI. 2HCl. 1 H ₂ O) C, 51.82; H, 5.75; N, 10.79; F, 2.93; Cl, 16.39. Fnd: C, 51.87; H, 5.72; N, 10.94; F, 2.99; Cl, 16.11. ; Sal: 2HCl 1H ₂ O
121	1		F: 529 ; NMR2: 8.96 (1H, s), 2.55-2.67 (1H, m), 1.06-1.20 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
122	1		ES: 578, 580 ; NMR2: 8.38 (1H, s), 4.01 (3H, s) 1.11-1.17 (1H, m), ; Sal: 2 HCl 3H ₂ O
123	1		ES: 567 ; NMR2: 8.20-8.23 (1H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.36-7.38 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
124	1		F: 578, 580 ; NMR2: 7.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 3.94 (3H, s), 1.09-1.18 (1H, m) ; Sal: 2HCl 3H ₂ O
125	1		ES: 525 ; NMR3(80°C): 7.61 (1H, t, J=8.6 Hz), 5.33 (2H, s), 2.56-2.64 (1H, m) ; Sal: 2HCl 3H ₂ O

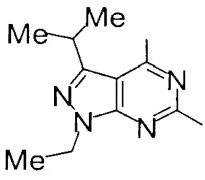
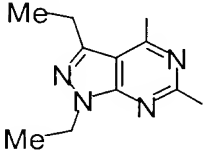
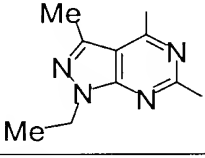
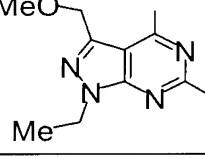
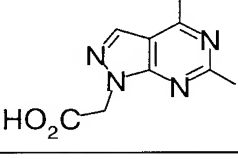
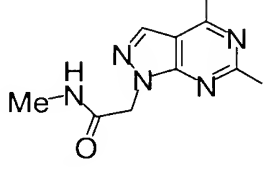
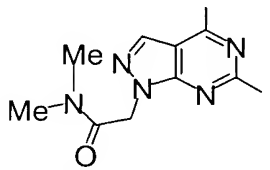
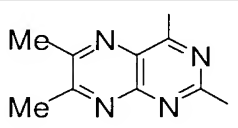
[0095] [表27]

126	1		F: 578, 580 ; NMR2: 7.43 (1H, d, J=9.2Hz), 3.97 (3H, s), 1.12-1.19 (2H, m) ; Sal: 2HCl 2.5H ₂ O
127	1		F: 525 ; NMR2: 7.35 (1H, d, J=7.2Hz), 4.03 (3H, s), 1.12-1.15 (1H, m)
128	1		F: 543 ; NMR2: 7.44 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.02 (3H, s), 1.09-1.18 (1H, m) ; Sal: 2HCl 2H ₂ O
129	1		ES: 525 ; EA: Cal (C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₂ FCl. 2HCl. 1H ₂ O) C, 52.65; H, 5.56; N, 13.64; F, 3.08; Cl, 17.27. Fnd: C, 52.42; H, 5.66; N, 13.58; F, 3.08; Cl, 17.06. ; Sal: 2HCl 1H ₂ O
176	176		ES: 543 ; NMR2: 7.92 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.43 (1H, brs), 1.12-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl 1.5H ₂ O
182	103		ES: 527 ; NMR2: 8.63 (1H, br s), 7.63 (1H, t, J= 8.3 Hz), 7.44- 7.46 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
183	103		F: 541 ; NMR2: 7.63 (1H, t, J= 8.3 Hz), 3.05 (3H, s), 2.93 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
184	103		ES: 583 ; NMR2: 8.14 (1H, br s), 7.62 (1H, t, J= 8.3 Hz), 7.43-7.46 (1H, m) ; Sal: 2HCl. 2.5H ₂ O
177	177		F: 514 ; NMR2: 8.05 (1H, s), 6.28 (2H, s), 2.55-2.65 (1H, m) ; Sal: 2HCl.
130	1		F: 490 ; NMR2: 7.80 (1H, t, J=8.6Hz), 2.60 (3H, s), 1.11-1.15 (1H, m) ; Sal: 2HCl 1.5H ₂ O

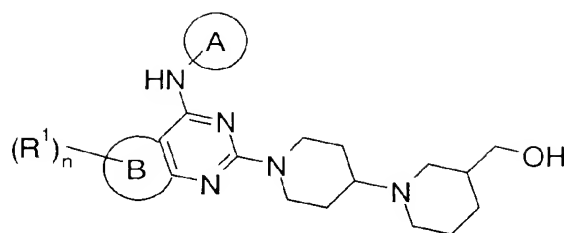
[0096] [表28]

131	1		F: 488 ; NMR2: 7.77 (1H, t, J=8.4 Hz), 4.19 (1H, q, J=7.2 Hz), 1.13-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl 2H ₂ O
132	1		F: 502 ; NMR2: 7.55 (1H, dd, J=2.4, 10.7 Hz), 2.82 (3H, m), 1.42 (6H, d, J=6.3 Hz) ; Sal: HCl. H ₂ O
133	1		F: 516 ; NMR2: 7.54 (1H, dd, J=2.5, 10.2 Hz), 2.61 (1H, m), 1.68 (9H, s) ; Sal: HCl. 0.5H ₂ O
134	1		F: 504 ; NMR2: 7.34 (1H, d, J=8.3Hz), 3.78(2H, d, J=6.2Hz), 1.08-1.17 (1H, m) ; Sal: 1HCl 2H ₂ O
135	1		F: 546 ; NMR2: 7.34 (1H, d, J=8.8Hz), 5.02(2H, s), 1.53-1.55 (1H, m) ; Sal: 1HCl 2H ₂ O
136	1		F: 506 ; NMR2: 7.34 (1H, d, J=8.7Hz), 4.43 (1H, t, J=4.9Hz), 1.67-1.70 (1H, m) ; Sal: 1HCl 2H ₂ O
137	1		F: 513 ; NMR2: 7.78 (1H, t, J=8.6 Hz), 3.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.58-2.66 (1H, m) ; Sal: 2HCl 2.5H ₂ O
138	1		F: 499 ; NMR2: 7.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.43 (2H, s), 1.67-1.71 (1H, m) ; Sal: 1HCl 2H ₂ O
139	1		F: 542 ; NMR2: 7.77 (1H, t, J=8.6 Hz), 5.05 (2H, q, J=9.1 Hz), 1.08-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl 2H ₂ O

[0097] [表29]

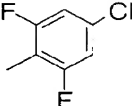
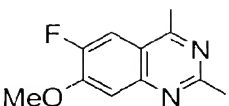
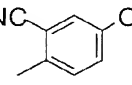
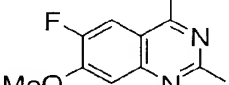
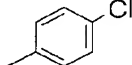
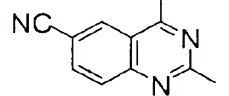
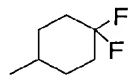
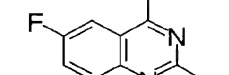
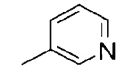
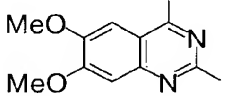
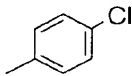
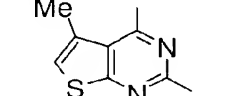
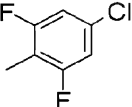
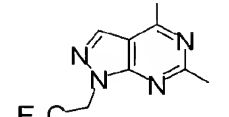
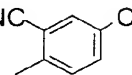
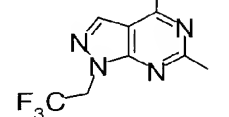
140	1		F: 530 ; NMR2: 7.68(1H, t, J=8.4 Hz), 4.15 (2H,q, J=7.2 Hz), 1.08-1.16 (1H, m) ; Sal: 1HCl 1.5H ₂ O
141	1		F: 516 ; NMR2: 7.68 (1H, t, J=8.6Hz), 2.98 (1H,q, J=7.5 Hz), 1.10-1.16 (1H, m) ; Sal: 1 HCl 1H ₂ O
142	1		ES: 502 ; NMR2: 7.68 (1H, t, J=8.6 Hz), 2.53 (3H, s), 1.10-1.19 (1H, m) ; Sal: 1HCl 1H ₂ O
143	1		ES: 532 ; NMR2: 7.36 (1H, d, J=9.2 Hz), 4.73 (2H, s), 1.11-1.19 (1H, m) ; Sal: 1HCl 0.5H ₂ O
181	179		F: 518 ; NMR2: 7.34 (1H, d, J=8.8Hz), 5.07 (2H, s), 1.12 (1H, brs) ; Sal: 1HCl 2.5H ₂ O
185	103		F: 531 ; NMR2: 7.77 (1H, t, J=8.6 Hz), 4.76 (2H, s), 1.67-1.70(1H, m) ; Sal: 2HCl 4 H ₂ O
186	103		ES: 545 ; NMR2: 7.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.08 (2H, s), 1.10-1.60(1H, m) ; Sal: 2HCl 2.5H ₂ O
178	178		F: 500 ; NMR2: 7.64 (1H, dd, J = 10.3, 2.0 Hz), 3.20-3.30 (1H, m), 1.06-1.20 (1H, m) ; Sal: 1HCl. 2H ₂ O

[0098] [表30]

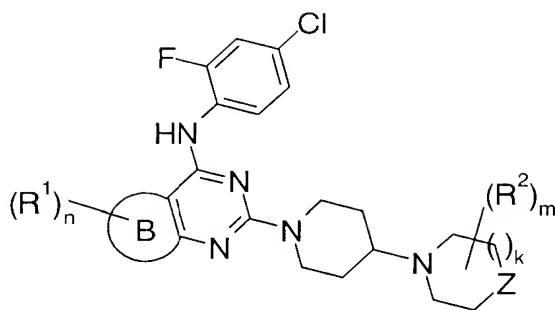


Ex	Syn	(A)	(R¹) _n (B)	Dat / Sal
144	1			F: 471 ; NMR2: 7.87 (1H, brs), 7.84 (1H, t, J=7.3Hz), 1.09-1.18 (1H, m) ; Sal: 2HCl 1H ₂ O
145	1			F: 495 ; NMR2: 8.35 (1H, brs), 7.73 (1H, d, J=8.8Hz), 1.11-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl 2H ₂ O
146	1			F: 506 ; NMR2: 7.86 (1H, brs), 7.64 (2H, d, J=8.4Hz), 1.07-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl 2H ₂ O
147	1			F: 590 ; NMR2: 8.49 (1H, brs), 4.90 (2H, s), 4.70 (2H, brs) ; Sal: 2HCl 3H ₂ O
148	1			F: 588 ; NMR2: 8.59 (1H, brs), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 1.12-1.16 (1H, m) ; Sal: 2 HCl 1H ₂ O
179	179			ES: 560 ; NMR2: 7.97 (1H, brs), 7.54 (2H, d, J=9.1Hz), 1.13-1.20 (1H, m) ; Sal: 2HCl 1.5H ₂ O
149	1			F: 625 ; EA: Cal (C ₃₃ H ₄₂ N ₆ O ₃ FCI. 2HCl. 2 H ₂ O) C, 53.99; H, 6.59; N, 11.45; F, 2.59; Cl, 14.49. Fnd: C, 53.92; H, 6.52; N, 11.44; F, 2.68; Cl, 14.65. ; Sal: 2HCl 2H ₂ O
150	1			ES: 501 ; NMR2: 8.58 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.8Hz), 1.11-1.19 (1H, m) ; Sal: 2HCl 1H ₂ O

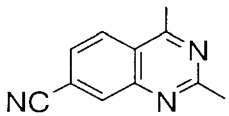
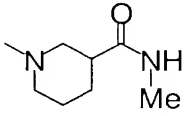
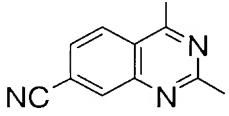
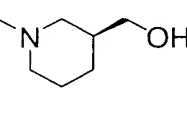
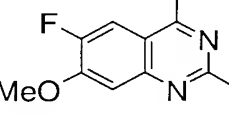
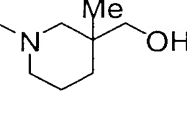
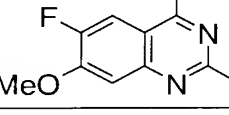
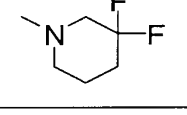
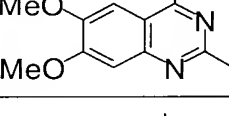
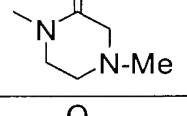
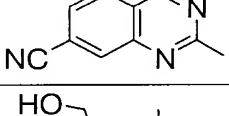
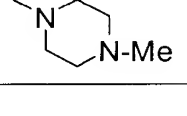
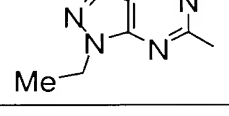
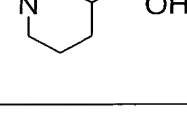
[0099] [表31]

151	1			F: 536 ; NMR2: 8.48 (1H, brs), 7.62 (2H, d, J=7.6Hz), 1.08-1.13 (1H, m) ; Sal: 2HCl 3H ₂ O
152	1			F: 525 ; NMR2: 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 4.00(3H, s), 1.11-1.16 (1H, m) ; Sal: 2HCl 2H ₂ O
153	1			F: 477 ; EA: Cal (C ₂₆ H ₂₉ N ₆ OCl·2HCl·2H ₂ O) C, 53.29; H, 6.02; N, 14.34; Cl, 18.15. Fnd: C, 53.46; H, 6.09; N, 14.46; Cl, 18.40. ; Sal: 2HCl·2H ₂ O
154	1			F: 478 ; NMR2: 8.11(1H, brs), 4.37 (1H, brs), 1.69-1.71 (1H, m) ; Sal: 2HCl 2.5H ₂ O
155	6			F: 479 ; NMR2: 7.85 (1H, s), 3.96 (3H, s), 2.60-2.72 (1H, m) ; Sal: 3HCl·3.5H ₂ O
156	1			F: 472 ; NMR2: 7.44 (2H, d, J=8.8Hz), 2.63 (3H, s), 1.09-1.18 (1H, m) ; Sal: 2HCl 1H ₂ O
157	1			F: 560 ; NMR2: 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 5.05 (2H, q, J=9.1Hz), 2.51-2.62 (1H, m) ; Sal: 1HCl 1.5H ₂ O
158	1			F: 549 ; NMR2: 7.67 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.07 (2H, q, J=8.9 Hz), 2.58-2.66 (1H, m) ; Sal: 1HCl 1.5H ₂ O

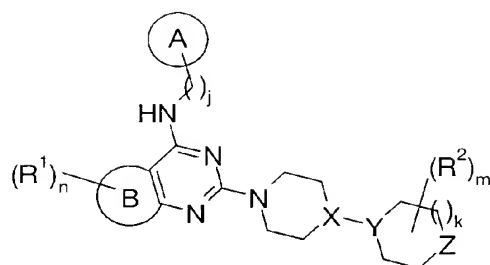
[0100] [表32]



Ex	Syn			Dat / Sal
159	1			F: 538 ; EA: Cal (C ₂₄ H ₂₆ N ₅ O ₃ SF ₂ Cl. 2HCl. 3H ₂ O) C, 43.35; H, 5.15; N, 10.53; S, 4.82, F, 5.71; Cl, 15.99. Fnd: C, 43.62; H, 5.20; N, 10.70; S, 4.81, F, 5.75; Cl, 16.04. ; Sal: 2HCl. 3H ₂ O
160	1			ES: 516 ; NMR2: 8.34 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 7.4 Hz), 3.91 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2H ₂ O
161	1			ES: 534, 536 ; NMR2: 8.90 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 2.0, 10.3 Hz), 1.76 (2H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
162	1			ES: 474 ; NMR2: 8.55 (1H, br d, J= 8.8 Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.3 Hz), 2.82 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
163	1			ES: 504 ; NMR2: 8.54 (1H, br d, J= 11.8Hz), 7.61 (1H, t, J = 8.3 Hz), 3.99 (3H, s) ; Sal: 2HCl. H ₂ O
164	1			F: 537 ; NMR1: 8.34 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.6 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.6 Hz)
180	180			ES: 509 ; NMR2: 9.91 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=8.0 Hz), 1.74-1.85 (3H, m)
187	103			F: 508 ; NMR2: 7.54-7.70 (3H, m), 7.04 (1H, s), 1.37-1.53 (1H, m) ; Sal: 2HCl. H ₂ O

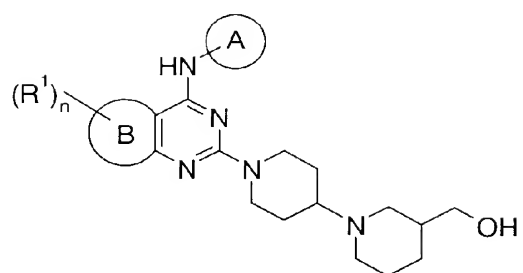
188	103			F: 522 ; NMR2: 8.10 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.6, 8.8 Hz), 2.55 (3H, d, J=4.4 Hz) ; Sal: 2HCl. 2.5H ₂ O
165	1			F: 495 ; MP: 232-235 ; Sal: 2HCl. 0.5H ₂ O
166	1			F: 532 ; NMR2: 7.82 (1H, brs), J=9.2Hz), 7.43 (1H, d, J=8.8Hz), 1.23-1.32 (1H, m) ; Sal: 2HCl 0.5H ₂ O
167	6			F: 524 ; NMR2: 7.38-7.46 (1H, m), 4.40-4.84 (2H, m), 3.99 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 0.5H ₂ O
168	6			ES: 529 ; NMR2: 7.38-7.46 (1H, m), 3.92 (6H, s), 2.79 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 2.5H ₂ O
169	1			ES:494 ; NMR2: 7.80-7.96 (1H, brs), 7.38-7.47 (1H, m), 2.79 (3H, s) ; Sal: 2HCl. 1H ₂ O
172	1			F: 518 ; NMR2: 7.34 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.75 (2H, s), 2.03 (1H, brs) ; Sal: 1HCl 4H ₂ O

[0102] [表34]



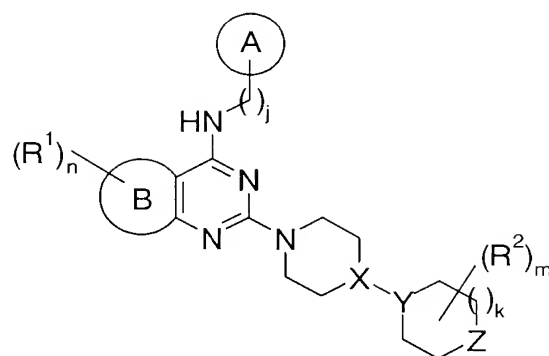
Ex	Syn			X		Dat / Sal
170	1			CH		F: 520 ; NMR2: 8.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.52-7.59 (2H, m), 2.24 (2H, brs) ; Sal: 2HCl. 1.5H ₂ O
171	1			CH		F: 572 ; NMR2: 7.64 (1H, s), 4.69- 4.99 (2H, q, J=9.0Hz), 1.12-1.16(1H, m) ; Sal: 2HCl 1.5H ₂ O
173	1			CMe		F: 544 ; NMR2: (1H, dd, J=1.5, 8.3Hz), 3.92 (3H, s), 1.39(3H, s) ; Sal: 2HCl 2.5H ₂ O

[0103] [表35]



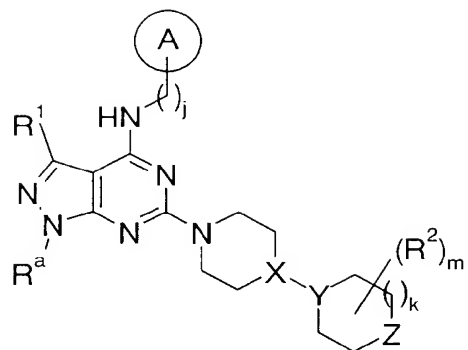
No	(A)	(R¹) _n (B)	No	(A)	(R¹) _n (B)
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		

[0104] [表36]



No		j		X	
21		0		CH	
22		1			
23		0		CH	
24		1			
25		0		N	
26		0		CH	
27		1		CH	
28		0			
29		1		N	
30		0			
31		0		CH	
32		1		N	
33		0			
34		1		CH	
35		0			
36		1		CH	
37		0			
38		1		CH	

[0105] [表37]



No		j	R ^a	R ¹	X	
39		0	Me	Et	CH	
40		1				
41		0			CH	
42		1				
43		0			CH	
44		1				
45		0	CF ₃ CH ₂	H	CH	
46		1				
47		0			CH	
48		1				
49		0			N	
50		0	Me	CF ₃	CH	
51		1				
52		0			CH	
53		1				
54		0			CH	
55		1				

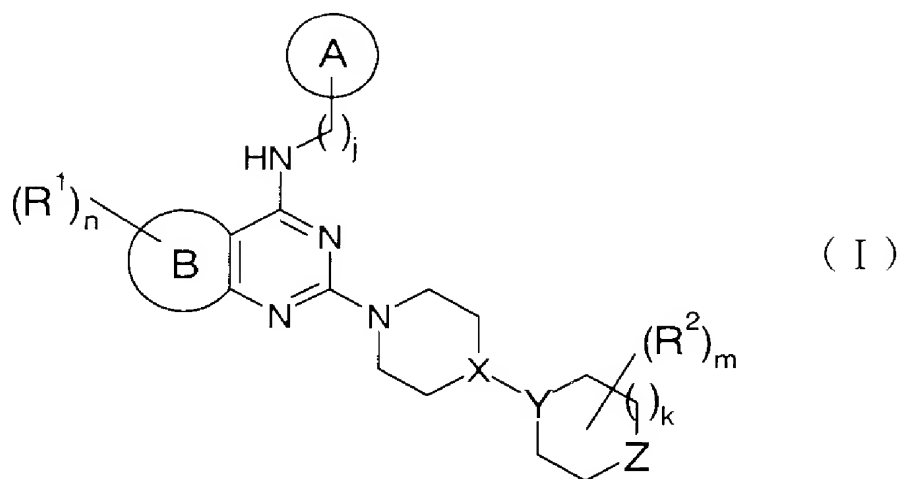
産業上の利用可能性

[0106] 本発明の縮合二環性ピリミジン誘導体は、CCR4或いはTARC及び／又はMDCの機能調節作用を有することから、種々の炎症性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患等〔例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、皮膚炎（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎）、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、インスリン依存型糖尿病（IDDM）、臓器移植時の拒絶反応、癌、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、間質性膀胱炎、敗血症、疼痛〕の予防・治療薬として有用である。特に、喘息、アトピー性皮膚炎又は関節リウマチの予防・治療薬として期待できる。

請求の範囲

[1] 一般式(I)で示される縮合二環性ピリミジン誘導体又はその塩。

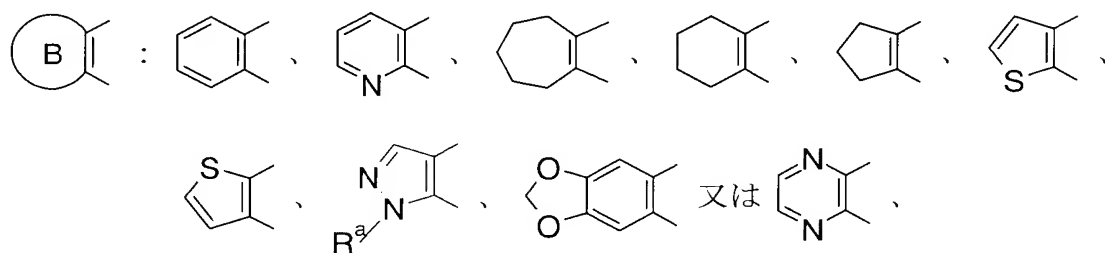
[化1]



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A: 置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよい単環式6員ヘテロアリール、

[化2]



R^a: H、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよい単環若しくは二環式ヘテロ環基、

X: CR³又はN、

Y: CR⁴又はN、但し、XがCR³のときYはNを、XがNのときYはCR⁴を示す、

Z: CR⁵R⁶、NR⁷、O、S、S(O)又はS(O)₂、

R¹: 同一又は互いに異なって、-OH、-CN、ハロゲン、置換されていてもよい低級ア

ルキル、 $-O-$ (置換されていてもよい低級アルキル)、 $-S-$ (置換されていてもよい低級アルキル)、 $-SO_2-$ (置換されていてもよい低級アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-N(R^8)(R^9)$ 、 $-CO-R^0$ 、 $-CO_2-R^0$ 、 $-N(R^8)COR^0$ 、 $-N(R^8)CO_2R^0$ 、 $-N(R^8)SO_2R^0$ 、置換されていてもよいフェニル、 $-CO-R^0$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO-N(R^8)(R^9)$ 、 $-R^{00}-CO-N(R^8)(R^9)$ 、置換されていてもよい単環若しくは二環式ヘテロ環基又は $-CO-$ (置換されていてもよい単環若しくは二環式ヘテロ環基)、

R^0 : 低級アルキル又はフェニル、

R^2 : 同一又は互いに異なって、 $-R^0$ 、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、 $-E-OH$ 、 $-E-O-R^0$ 、 $-E-N(R^8)(R^9)$ 、 $-E-CN$ 、 $-E-N(R^8)-CO-R^0$ 、 $-E-N(R^8)-SO_2-R^0$ 、 $-E-O-CO-R^0$ 、 $-E-CO_2H$ 、 $-E-CO_2-R^0$ 、 $-E-CON(R^8)(R^9)$ 又はオキソ、

E : 結合又は低級アルキレン、

R^3 及び R^4 : 同一又は互いに異なって、 H 、低級アルキル又は CN 、

R^8 及び R^9 : 同一又は互いに異なって、 H 又は低級アルキル、

R^5 及び R^6 : 同一又は互いに異なって、 H 又は R^2 に記載の基、或いは R^5 及び R^6 が一体となってオキソ、

R^7 : H 、低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、 $-R^{00}-OH$ 、 $-CON(R^8)(R^9)$ 、 $-R^{00}-O-R^0$ 、 $-R^{00}-N(R^8)(R^9)$ 、 $-R^{00}-CN$ 、 $-R^{00}-N(R^8)-CO-R^0$ 、 $-R^{00}-N(R^8)-SO_2-R^0$ 、 $-R^{00}-O-CO-R^0$ 、 $-R^{00}-CO_2-R^0$ 又は $-R^{00}-CON(R^8)(R^9)$ 、

R^{00} : 低級アルキレン、

n : 0、1、2又は3、

m : 0、1、2、3又は4、

j : 0、1、2又は3、

k : 0、1又は2。)

- [2] 請求の範囲1記載の縮合二環性ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
- [3] 請求の範囲1記載の縮合二環性ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなるCCR4或いはTARC及び／又はMDCの機能調節剤。

- [4] 炎症性疾患、アレルギー疾患、又は、自己免疫疾患の予防・治療薬である請求の範囲2記載の医薬組成物。
- [5] 喘息の予防・治療薬である請求の範囲2記載の医薬組成物。
- [6] アトピー性皮膚炎の予防・治療薬である請求の範囲2記載の医薬組成物。
- [7] 関節リウマチ等の予防・治療薬である請求の範囲2記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D239/95, 401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 413/14, 417/14,
471/04, 495/04, A61K31/517, 31/5377, 31/541, 31/519, A61P1/04,
3/10, 11/02, 11/06, 13/10, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 25/02,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D239/95, 401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 413/14, 417/14,
471/04, 495/04, A61K31/517, 31/5377, 31/541, 31/519, A61P1/04,
3/10, 11/02, 11/06, 13/10, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 25/02,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-281660 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 10 October, 2000 (10.10.00), Full text (Family: none)	1-7
Y	WO 03/082855 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 09 October, 2003 (09.10.03), Full text & AU 2003/220968 A1	1-7
A	US 2001/0031760 A1 (Cell Pathways, Inc.), 18 October, 2001 (18.10.01), Full text (Family: none)	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 March, 2005 (14.03.05)

Date of mailing of the international search report

29 March, 2005 (29.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003207

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6262069 B1 (Cell Pathways, Inc.), 17 July, 2001 (17.07.01), Full text (Family: none)	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003207

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 27/14, 29/00, 31/04, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 27/14, 29/00, 31/04, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D239/95, 401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 413/14, 417/14, 471/04, 495/04, A61K31/517, 31/5377, 31/541, 31/519, A61P1/04, 3/10, 11/02, 11/06, 13/10, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 25/02, 27/14, 29/00, 31/04, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D239/95, 401/04, 401/14, 403/04, 403/14, 413/14, 417/14, 471/04, 495/04, A61K31/517, 31/5377, 31/541, 31/519, A61P1/04, 3/10, 11/02, 11/06, 13/10, 17/00, 17/06, 19/02, 25/00, 25/02, 27/14, 29/00, 31/04, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P 2000-281660 A (住友製薬株式会社) 2000. 10. 10、全文 (ファミリーなし)	1-7
Y	WO 03/082855 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2003. 10. 09、全文 & AU 2003/220968 A1	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 14. 03. 2005		国際調査報告の発送日 29. 3. 2005
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 2001/0031760 A1 (Cell Pathways, Inc.) 2001.10.18、全文 (ファミリーなし)	1-7
A	US 6262069 B1 (Cell Pathways, Inc.) 2001.07.17、 全文 (ファミリーなし)	1-7